

may be due to abundance of males as compared to females (3:1, PRAKASH⁷) which resulted in keen competition among males while selecting their mate during breeding seasons and forthcoming consequences. SELYE⁴ suggested a general adaptation mechanism acting through the adreno-pituitary axis which should help to raise resistance to various forms of stress. It may be concluded that fluctuations in the adrenals during breeding seasons is not the effect of gonadal activity as such, but is a co-ordinated resultant of other factors such as population, sex ratio, and types of social behaviour associated with a breeding colony. These are under the direct control of the brain impulses and the hormone actions and enable the animal to counteract the effect of the acting stimulus, which produces an alteration in the homeostasis of the individual.

Zusammenfassung. Die Nebennieren von geschlechtlich inaktiven männlichen und weiblichen Palmenhörnchen (*Funambulus pennanti*) sind von gleicher Grösse. Signifikante Grössenunterschiede zeigen sich in der Phase der sexuellen Aktivität. Es ergab sich, dass die cytologischen und gewichtsmässigen Veränderungen der Nebennieren von komplexen Faktoren abhängen: Gonadenaktivität, Lebensweise und Population.

K. G. PUROHIT

Division of Special Animal Studies, Central Arid Zone Research Institute, Jodhpur (India), May 20, 1963.

⁷ I. PRAKASH, personal communication (1963).

**Über «therapeutische» und «toxische»
Digitoxigeninwirkungen auf elektro-
physiologische Messgrössen des
Meerschweinchenvorhofs**

Untersuchungen über die Wirkung von Herzglykosiden auf elektrophysiologische Messgrössen von erregbaren Zellmembranen sind häufig durchgeführt worden¹⁻⁴. An Herzen verschiedener Tierspezies und an unterschiedlichen Fasersystemen eines Herzens wurden im Prinzip immer dieselben Wirkungen toxischer Digitaliskonzentrationen beobachtet. Vor allem ist die Beschleunigung der Repolarisationsphasen von Aktionspotentialen, und damit verbunden die Verkürzung der Refraktärperiode, hervorzuheben. Zwischen nur positiv inotroper (therapeutischer) und toxischer Wirkung, bei der Kontraktur des Myokards und Arrhythmien auftreten, ist jedoch in den bisherigen Untersuchungen nicht eindeutig unterschieden worden. Daher sollte versucht werden, durch gleichzeitige Registrierung von Kontraktionskraft, Ruhe- und Aktionspotentialen des isolierten Meerschweinchenvorhofs die therapeutische Digitoxigeninwirkung von der toxischen zu trennen.

Die Kontraktionskraft der elektrisch gereizten linken Meerschweinchenvorhöfe wurde isometrisch über eine elektro-mechanische Umwandleröhre gemessen, gleichzeitig wurden Ruhe- und Aktionspotentiale mit Hilfe von Glasmikroelektroden intracellulär abgeleitet. Als Badflüssigkeit diente Tyrodelösung von 32°C. Die Ergebnisse

dieser Versuche sind in der Tabelle zusammengefasst. Alle Werte wurden zwischen der 15. und 20. min der Wirkung der jeweiligen Digitoxigeninkonzentration ermittelt. In dieser Zeit waren die für die Wirkung der einzelnen Konzentrationen typischen Erscheinungen voll ausgeprägt.

Digitoxigenin in einer Konzentration von 10⁻⁷ g/ml bewirkte eine Zunahme der Kontraktionskraft um 18%, ohne dass gleichzeitig Veränderungen der elektrophysiologischen Messgrössen auftraten. Auch eine 3fach höhere Digitoxigeninkonzentration, die eine maximale Steigerung der Kontraktionskraft bewirkte, verursachte nur geringe Veränderungen der Repolarisationsphasen gleichzeitig registrierter Aktionspotentiale. Hauptsächlich ist hier eine Verlängerung der letzten Phase der Repolarisation zu vermerken. Diese Konzentration ist als Grenze zum toxischen Bereich der Digitoxigeninwirkung anzusehen. Längere Einwirkungsdauer oder ganz geringe weitere Erhöhung der Konzentration führte bereits zu Arrhythmien. Kurz bevor toxische Effekte sichtbar wurden, wurde das Aktionspotential stark verschmälert. Regelmässig traten toxische Erscheinungen bei einer Digitoxigeninkonzentration von 5 x 10⁻⁷ g/ml auf. Die Kontraktionskraft war infolge Kontrakturenbildung des Myokards

¹ E. CORABOEUF, J. Physiol. (Paris) 52, 323 (1960).
² P. F. CRANFIELD and B. F. HOFFMAN, Physiol. Rev. 38, 41 (1958).
³ S. HAJDU and E. LEONARD, Pharmacol. Rev. 11, 173 (1959).
⁴ E. HEEG, G. KUSCHINSKY und H. LÜLLMANN, Arch. exp. Path. Pharmac. 242, 134 (1961).

Digitoxigenin- konzentration (g/ml)	Kontraktions- amplitude (%)	RP (mV)	UP (mV)	AS (V/sec)	Repolarisation		
					20% (msec)	50% (msec)	90% (msec)
Kontrolle	100,0 ± 0,9	79,5 ± 0,9	16,8 ± 0,6	69,2 ± 2,5	34,2 ± 1,2	70,3 ± 1,9	132,1 ± 1,7
10 ⁻⁷	118,0 ± 0,9	80,8 ± 0,7	18,4 ± 0,7	70,5 ± 3,1	36,0 ± 1,0	70,7 ± 1,6	131,1 ± 2,4
3 x 10 ⁻⁷	159,6 ± 4,6	79,0 ± 1,3	14,0 ± 0,7	68,8 ± 4,5	30,8 ± 1,5	63,9 ± 2,2	145,2 ± 2,7
5 x 10 ⁻⁷	62,7 ± 11,6	69,9 ± 2,0	11,7 ± 2,2	53,1 ± 5,5	18,5 ± 3,1	45,8 ± 6,6	110,0 ± 7,2

Wirkung verschiedener Digitoxigeninkonzentrationen auf Kontraktionsamplitude, Ruhepotential (RP) und folgende Messgrössen der Aktionspotentiale von Meerschweinchenvorhöfen: Umkehrpotential (UP), Anstiegssteilheit der Depolarisationsphase (AS) und Dauer bis zur 20-, 50- und 90%igen Repolarisation. Angegeben sind Mittelwerte ± mittlere Fehler der Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

um 37% gegenüber den Kontrollen vermindert. Das Ruhepotential hatte abgenommen, das Umkehrpotential wurde kleiner. Die Anstiegssteilheit der Depolarisationsphase, die auch ein Mass für die Leitungsgeschwindigkeit ist, nahm ab. Messungen der Leitungsgeschwindigkeit mit extracellulären Saugelektroden ergaben ebenfalls eine deutliche Verzögerung. Alle Repolarisationsphasen, und damit die Refraktärperiode, wurden verkürzt. Diese Veränderungen sind mit $p < 0,001$ signifikant. Verkürzung der Refraktärperiode und verzögerte Leitungsgeschwindigkeit sind wesentliche Voraussetzungen für die Entstehung von Arrhythmien. Weitere Erhöhung der Digitoxigeninkonzentration auf 10^{-6} g/ml führte regelmässig zu Flimmern der Vorhofpräparate. Quantitativ auswertbare Messergebnisse waren nicht mehr zu erhalten. In der

Abbildung sind typische Veränderungen von Mechanogramm, Ruhe- und Aktionspotential bei toxischer Digitoxigeninwirkung dargestellt.

Nach Untersuchungen von KLAUS, KUSCHINSKY und LÜLLMANN⁵ haben therapeutische Digitoxigeninkonzentrationen am Meerschweinchenvorhof keine Wirkung auf den K-Umsatz. Die für das Herz therapeutisch wichtige, positiv inotrope Wirkung des Digitoxigenins ist nach den vorliegenden Befunden nicht mit Veränderungen des Erregungsablaufs an der Zellmembran korreliert. Erst im toxischen Konzentrationsbereich der herzwirksamen Glykoside, in dem die maximale positive inotrope Wirkung bereits überschritten ist, treten Veränderungen der Membranpermeabilität⁶ und Hemmung des aktiven Kationen-transport⁶ auf. Damit verbunden sind Störungen des Erregungsablaufs, der Erregbarkeit und der Leitungsgeschwindigkeit.

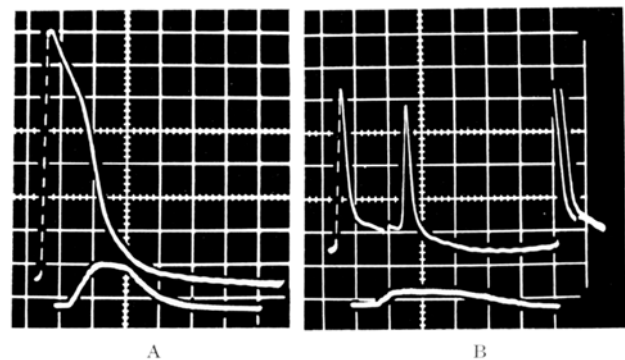
Summary. 'Therapeutic' concentrations of digitoxigenin (10^{-7} – 3×10^{-7} g/ml), producing positive inotropic effects, did not alter resting and action potentials of electrically driven guinea-pig auricles. However, 'toxic' concentrations of digitoxigenin (5×10^{-7} – 10^{-6} g/ml), producing arrhythmias and contracture of the myocardium, had a marked influence upon resting and action potentials and conduction velocity.

H. REUTER

Pharmakologisches Institut der Universität Mainz (Deutschland), 19. August 1963.

⁵ W. KLAUS, G. KUSCHINSKY und H. LÜLLMANN, Arch. exp. Path. Pharmac. 242, 480 (1962).

⁶ H. J. SCHATZMANN, Helv. physiol. pharmacol. Acta 11, 346 (1953).



A. Aktionspotential und Kontraktionsamplitude eines Meerschweinchenvorhofs unter Kontrollbedingungen. B. Aktionspotentiale und Kontraktionsamplitude eines durch Digitoxigenin 10^{-6} g/ml geschädigten, arrhythmischen Meerschweinchenvorhofs.

Removal of Infused Norepinephrine by the Cat's Spleen; Mechanism of its Inhibition by Phenoxybenzamine

BROWN et al.^{1,2} observed that the amount of norepinephrine appearing in the venous blood of the cat's spleen following electrical stimulation of the splenic nerves increased after phenoxybenzamine. This finding was taken to indicate that phenoxybenzamine by reacting with adrenergic receptors prevents not only the response of the effector organ but also the enzymatic degradation of norepinephrine. This interpretation, however, has been challenged by several authors³⁻⁵.

The results of the present study suggest that the main cause of the increase in splenic norepinephrine-output after phenoxybenzamine is not blockage of the receptive sites of smooth muscles but rather inhibition of norepinephrine uptake by storage sites.

The method used has been described in detail by THOENEN et al.⁶. Isolated cat spleens were perfused with a constant volume (7.5 ml/min) of McEwen's solution at 38°C saturated with 95% O₂ and 5% CO₂. Small amounts of norepinephrine (8 ng/ml), which under these conditions caused a distinct but moderate contraction of the spleen, were added to the perfusion fluid. The venous effluent was collected in chilled flasks in 5 min fractions; the norepinephrine concentration was determined by the blood pressure response of pithed rats and expressed in percent of the concentration infused. In preliminary ex-

periments it was shown that the concentration of norepinephrine in the effluent did not change significantly over a period of 45 min, when neither cocaine nor phenoxybenzamine was added to the perfusion fluid.

In a first group of 7 experiments three successive collecting periods provided control values; 50 µg phenoxybenzamine were then injected into the arterial inflow. As shown in a representative example (Figure a), phenoxybenzamine led to an increase in the concentration of norepinephrine in the venous effluent. When cocaine (13 µg/ml), which inhibits the uptake of norepinephrine into storage sites⁷, was added, a further increase in the norepinephrine concentration of the venous effluent occurred. This implies that the inhibition of norepinephrine removal by phenoxybenzamine was not maximal, although 50 µg of phenoxybenzamine had effected maximal blockage of

¹ G. L. BROWN and J. S. GILLESPIE, J. Physiol. 138, 81 (1957).

² G. L. BROWN, *Adrenergic Mechanisms*. Ciba Foundation Symposium (J. A. Churchill, London 1960).

³ W. D. M. PATON, *Adrenergic Mechanisms*. Ciba Foundation Symposium (J. A. Churchill, London 1960).

⁴ R. F. FURCHGOTT, personal communication.

⁵ B. BELLEAU, *Adrenergic Mechanisms*. Ciba Foundation Symposium (J. A. Churchill, London 1960).

⁶ H. THOENEN, A. HÜRLIMANN, and W. HAEFELY, Helv. physiol. pharmacol. Acta 21, 17 (1963).

⁷ H. THOENEN, A. HÜRLIMANN, and W. HAEFELY, J. Pharmacol., in press.