

histamine, substance P, bradykinin, kallidin, angiotensin and oxytocin. The higher the concentration of calcium, the quicker this state of inexcitability is reached, so that with 10–20 mM calcium it is immediate. Frog's heart perfused with half isotonic solution of sucrose passes immediately into contracture and stops beating if small concentrations of calcium (2 mM) are added to the perfusing fluid.

Before this stage of inexcitability is reached, small concentrations of calcium (2–3 mM) decrease the contraction of frog's stomach muscle produced by substance P, bradykinin and kallidin and finally convert their excitatory effect into an inhibitory one (Figures 1–3). It is well known that these polypeptides have a double effect; they cause contraction of intestinal muscle and relaxation of arterioles in mammals. Thus in sucrose-soaked frog's stomach muscle, the dual effects of these substances are produced by merely changing the calcium ion concentration of the sucrose solution. The contractions produced by

5-hydroxytryptamine, histamine, hypertensin and oxytocin are also decreased by calcium; they may produce a transitory inhibitory effect which lasts for 3–4 min only (Figures 4, 5). The contraction produced by acetylcholine is also decreased by calcium, but no inhibitory effect has been noted; eserine, 10⁻⁶ g/ml, does not cause contraction of sucrose-soaked muscle, but causes it to relax in the presence of calcium.

Zusammenfassung. Verschiedene Arzneimittel inklusive Polypeptide verursachen eine Schrumpfung des in Sucroslösung getränkten Froschmagenmuskels. Dieser Schrumpfung wird durch Calcium entgegengewirkt.

I. SINGH

Department of Physiology, Medical College, Agra (India), August 20, 1963.

Ein Beweis für das Vorhandensein des Knotpunktentials am Herzmuskel¹

In bezug auf die Ausbreitung der Erregungswelle besteht ein grosser Unterschied zwischen Herzmuskel und Skelettmuskel. Während die Erregungswelle im Skelettmuskel sich ausschliesslich längs der gereizten Fasern ausbreitet, wird die Welle im Herzmuskel in die benachbarten, nicht gereizten Fasern fortgeleitet und kann auf diese Weise die Kontraktion des ganzen Muskels auslösen. Der «Verschmelzung des Protoplasmas» zwischen den Zellen, ein Bild, das sich auf den mit dem Lichtmikroskop beobachteten Befund stützt, ist bis heute diese «Alles oder Nichts»-Reaktion des Herzmuskels als Ganzes zugeschrieben worden.

Neuere Studien mit dem Elektronenmikroskop^{2–4} haben aber in der Höhe des Glanzstreifens eine doppelte Membran bewiesen, welche zwei benachbarte Zellen völlig zu trennen scheint. Überdies gibt es einige elektrophysiologische Nachweise^{5–7} des Bestehens von hohem Widerstand der Quermembran zwischen den Zellen. Aus diesen Befunden geht hervor, dass der Herzmuskel nicht ein Syncytium ist, sondern aus sowohl morphologisch als auch elektrisch scharf getrennten Zelleinheiten zusammengesetzt ist. Eine gewisse Art des Erregungsübertragungsprozesses muss also vorhanden sein.

Nicht selten sind Formänderungen des Aktionspotentials beobachtet worden^{8–12}, die das sogenannte «Myo-my-Knotpunkt-potential»¹³ darzustellen scheinen, obgleich dieses sich nicht immer als solches erkennen liess.

In einer vorausgehenden Arbeit¹⁴ wurde die stabilisierende Wirkung des Methoxamins, eines synthetischen Sympathomimeticums, auf das Aktionspotential des Meerschweinchenherzens beschrieben. Bei weiteren Untersuchungen wurde eine Formänderung des Aktionspotential gefunden, die dem «Myo-my-Knotpunkt-potential» zu entsprechen schien.

Die Präparate waren Arbeitsmyokardstreifen, dem rechten Ventrikel des Meerschweinchen entnommen. Der Einzelstreifen lag, an beiden Enden fixiert, auf einem Korkplättchen auf dem Boden einer mit modifizierter Tyrodelösung gefüllten Messkammer. Die Tyrodelösung wurde mit O₂ durchperlt und bei 38°C gehalten. Mittels intrazellulärer Elektroden wurden die Ruhe- und Aktionspotentiale des Präparats abgeleitet. Die indifferente

Elektrode war ein in der Tyrodelösung liegender chlorierter Silberdraht, der gleichzeitig als eine Reizelektrode diente. Eine zweite Reizelektrode war ein an einem Ende des Streifens in die Fasern eingestochener, chlorierter dünner Silberdraht. Gereizt wurde der Muskelstreifen mit einem rechteckigen Impuls (Impuls-generator: Frequenz von 120 pro min).

Wie aus Figur 1 und 2 ersichtlich ist, besteht das Aktionspotential dieser Präparate aus drei Bestandteilen: ein schneller Anstieg, ein Plateau und ein Abfall. Nach der Zugabe von 400 µg/ml Methoxamin nimmt die Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials stark ab; es tritt dann ein «Knoten» oder Präpotential am ersten Abschnitt der Anstiegsphase auf. Der Einschnitt zwischen dem «Knoten» und dem unmittelbar daran anschliessenden Abschnitt der Anstiegsphase vertieft sich stetig, und das Hauptstück des Aktionspotentials verschwindet allmählich, während der «Knoten» bestehen bleibt.

¹ Durch die dankenswerte Unterstützung der *Pharmacological Research Foundation* (Yakurikenkyu-kai, Tokyo) wurde diese Arbeit ermöglicht.

² F. S. SJÖSTRAND, E. ANDERSSON-CEDERGREN und M. M. DEWEY, *J. Ultrastructure Res.* **1**, 271 (1958).

³ D. H. MOORE und H. RUSKA, *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **3**, 261 (1957).

⁴ D. W. FAWCETT und C. C. SELBY, *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **4**, 63 (1958).

⁵ T. HOSHIKO, N. SPERELAKIS und R. M. BERNE, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **101**, 602 (1959).

⁶ N. SPERELAKIS, T. HOSHIKO, R. F. KELLER JR. und R. M. BERNE, *Amer. J. Physiol.* **198**, 135 (1960).

⁷ N. SPERELAKIS, T. HOSHIKO und R. M. BERNE, *Amer. J. Physiol.* **198**, 531 (1960).

⁸ E. CORABOEUF, J. Boistel und R. DISTEL, *C.R. Soc. Biol.* **149**, 1138 (1955).

⁹ E. A. JOHNSON, *J. Pharmacol. exp. Therap.* **117**, 237 (1956).

¹⁰ E. M. VAUGHAN WILLIAMS, *Brit. J. Pharmacol.* **13**, 276 (1958).

¹¹ M. GOTO und J. SHIWACHI, *Jap. J. Physiol.* **10**, 547 (1960).

¹² T. HOSHIKO und N. SPERELAKIS, *Amer. J. Physiol.* **201**, 873 (1961).

¹³ M. GOTO und T. TAMAI, *Modern Aspects of the Electrophysiology of Involuntary Muscles* (Japanisch), (Kinpodo, Tokyo 1960).

¹⁴ S. IMAI, *Jap. J. Physiol.* **11**, 54 (1961).

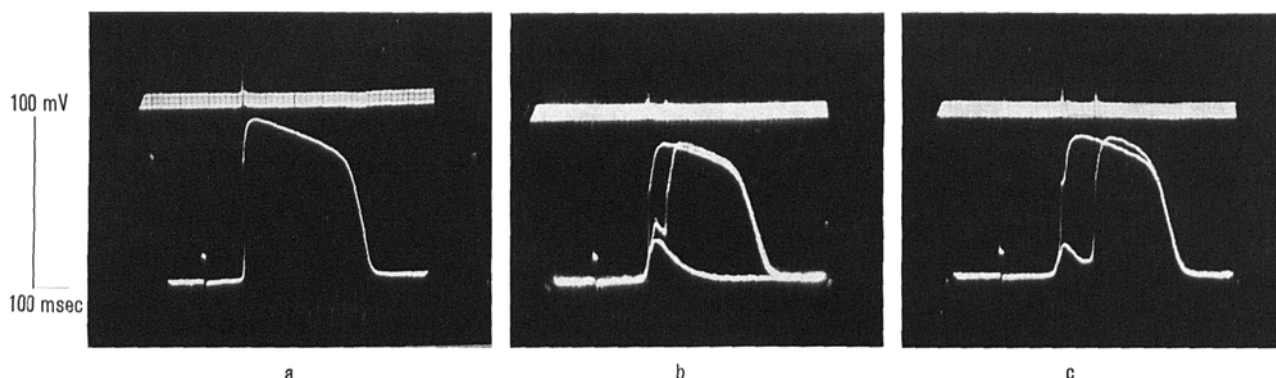


Fig. 1. Superponierte Registrierung der aufeinanderfolgenden Aktionspotentiale des Arbeitsmyokard (r. Ventrikel des Meerschweinchens). a) Vor, b) 5, c) 8 min nach Zusatz von 400 µg/ml Methoxamin.

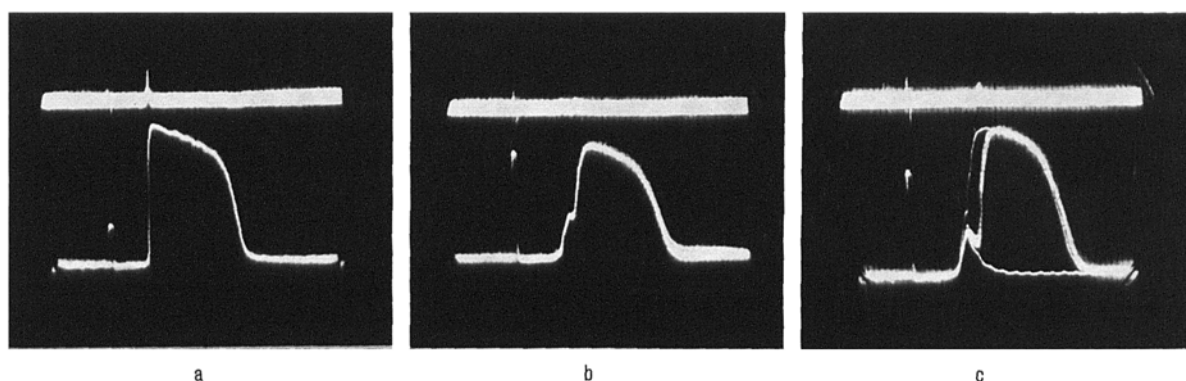


Fig. 2. Aktionsstrom aus einer anderen Faser. a) Vor, b) 3, c) 6 min nach Zusatz von Methoxamin.

Folgende Gründe scheinen die Bezeichnung dieser kleinen «Knoten» mit «Myo-myo-Knotpunkt-potential» zu rechtfertigen:

(1) Trat der «Knoten» auf, so ging er immer dem Hauptstück des Aktionspotentials voraus und überlebte das Hauptstück, wenn dieses verschwand. Dieser «Knoten» könnte also die Vorstufe des Aktionspotentials selber darstellen.

(2) Wird die Anwesenheit des scharfen Einschnittes zwischen dem «Knoten» und dem Hauptstück des Aktionspotentials in Betracht gezogen, so scheint es sehr natürlich, den «Knoten» als ein elektrotonisches Potential zu betrachten, welches von einem dem Locus des Einstechens der intrazellulären Elektrode etwas entfernteren Entstehungsorte her stammt, wahrscheinlich von einem Knotpunkt zwischen den Zellen.

Schliesslich, könnte dieser «Knoten» nicht einer Verzerrung durch das gesamte elektrische Feld (EKG) entstammen, weil wohl bekannt ist¹⁵, dass das gesamte elek-

trische Feld am exzidierten Muskel zu schwach ist, um eine sichtbare Verzerrung zustandezubringen.

Summary. After administration of methoxamine, a synthetic sympathomimetic amine, a change in the transmembrane potential, suggestive of the presence of a junction potential between two cardiac cells, was observed in the guinea-pig's ventricular muscle.

S. IMAI

Pharmakologisches Institut, Medizinische und Zahnmedizinische Universität Tokyo (Japan), 9. September 1963.

Rates of Methiodide Formation and the Stereochemistry of the Ethyl Side Chain of Iboga Type Alkaloids¹

The pK_a 's of the carbomethoxylated iboga bases have been found to be much lower than expected (Table). Thus although tabernanthine has a pK_a of 7.85, isovoacangine, which is like tabernanthine but has a carbomethoxyl function at C-18, exhibits a pK_a of 5.65. This is an un-

usual phenomenon since it is known that the presence or absence of a carbomethoxyl function in an alkaloidal derivative does not usually appreciably affect the pK_a values.

In order to determine whether the pseudo first order rates of methiodide formation (RMF) in acetonitrile,

¹ This research was supported by grant GM-10608-01 from the National Institutes of Health.

¹⁵ G. E. DOWER und M. A. GEDDES, Amer. J. Physiol. 198, 975 (1960).