

Es zeigte sich, dass Konzentrationen von >30 mg TBS bzw. >15 mg DBS pro Liter für Froschlarven absolut tödlich sind, während Konzentrationen von <12 mg TBS bzw. <3 mg DBS pro Liter bei einer Einwirkungs-dauer von 24 h allgemein vertragen werden. Die relative Verträglichkeit im Bereich zwischen diesen Extremen wird am besten durch die *Concentratio letalis media* (CL_{50}) definiert⁷. Diese für 50% der Versuchstiere tödliche Konzentration kann aus den tatsächlichen Ergebnissen z.B. nach Behrens und Kärber errechnet werden. Dabei ergaben sich folgende Werte (mit Vertrauensgrenzen):

TBS	CL_{50}	(24 h)	21,6	(21,4 bis 21,8)	mg/l
DBS	CL_{50}	(24 h)	7,6	(7,5 bis 7,8)	mg/l

Die ein Jahr zuvor für DBS in gleicher Weise bestimmte mittlere tödliche Konzentration hatte 7,5 (7,4 bis 7,6) mg pro Liter betragen; die Ergebnisse sind also genau reproduzierbar.

Zur Klärung der naheliegenden Frage, ob Beziehungen zwischen der Schädlichkeit der beiden Alkylbenzolsulfonate für Froschlarven und ihren oberflächenaktiven Eigenschaften bestehen, wurde die Oberflächenspannung wässriger Lösungen von TBS und DBS mit der Platinringmethode⁸ gemessen. In den im Zusammenhang mit der Verträglichkeit für Froschlarven interessierenden Konzentrationen zwischen 5 bis 25 mg WAS pro Liter Wasser fanden sich jedoch keine wesentlichen Unterschiede in der Oberflächenaktivität der beiden Detergentien.

Während die Unverträglichkeit der Alkylbenzolsulfonate für Froschlarven also nicht allein auf ihre grenzflächenaktiven Eigenschaften zurückgeführt werden kann, scheinen letztere für die hämolytische Wirkung

dieser Detergentien von Bedeutung zu sein⁸. Versuche mit Erythrocyten von Ratten ergaben, dass TBS und DBS in verhältnismässig hohen Konzentrationen hämolytisch wirken, ohne sich in dieser Hinsicht wesentlich zu unterscheiden. Die beiden Alkylbenzolsulfonate waren der als Suspensionsflüssigkeit dienenden physiologischen Kochsalzlösung in steigenden Konzentrationen zugesetzt; die Hämolysen begann bei 40 mg/l und war bei 90 bis 100 mg/l vollständig⁹.

Summary. The toxicity of two important detergents was studied in tadpoles. Dodecyl benzenesulphonate was found to be much more toxic than tetrapropylene benzenesulphonate; the median lethal concentrations are 7.6 and 21.6 mg/l respectively.

K. OPITZ und A. LOESER

Pharmakologisches Institut der Universität Münster (Westfalen, Deutschland), 8. Januar 1964.

⁷ Die Anwendung der Bezeichnung *Dosis letalis media* (DL_{50}) wäre hier irreführend, weil es sich um Konzentrationen und nicht um Dosen handelt.

⁸ HOPPE-SEYLER/THIERFELDER, *Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse*, 10. Aufl. (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955), Bd. II/2, p. 6.

⁹ Den Chemischen Werken Hüls AG sei für die Überlassung von Versuchsmengen der Produkte Marlon TP 42 und Marlon BW 2043 gedankt.

Die Wirkung von Adrenalin auf den ermüdeten Soleus der Katze

Es ist bekannt, dass Adrenalin ähnlich wie eine Reizung sympathischer Nerven die infolge Ermüdung verminderte Kontraktion von Skelettmuskeln zu steigern vermag^{1,2}. BROWN et al.³ konnten am Tibialis anterior der Katze und am isolierten Diaphragma der Ratte zeigen, dass bei der kontraktionsfördernden Wirkung von Adrenalin am ermüdeten Muskel neben der Wirkung auf die Endplatte auch ein direkter Angriff an der Muskelfaser eine Rolle spielt. Für eine direkte Wirkung des Amins auf die Muskelzelle sprechen ebenfalls die Befunde am nicht ermüdeten Tibialis anterior der Katze⁴ und am Rattendaphragma in calciumfreier Tyrodelösung⁵.

Beim Soleus der Katze nimmt im Gegensatz zum Verhalten des nicht ermüdeten Tibialis anterior die Spannungsentwicklung unter dem Einfluss von Adrenalin ab^{4,6}. Es sollte daher geprüft werden, ob auch der ermüdete Soleus auf Adrenalin mit einer Spannungsabnahme reagiert oder ob er im Zustand der Ermüdung wie andere Muskeln mit einer Steigerung der Spannungsentwicklung auf Adrenalin antwortet.

Die Versuche wurden an Nerv-Muskelpreparaten des Soleus *in situ* bei Katzen durchgeführt, die sich in Nembutalnarkose befanden. Die Reizung erfolgte indirekt und supramaximal, die Spannungsentwicklung wurde isometrisch mit einem Dehnungsmessstreifen registriert.

Durch eine lange Folge von Einzelreizen konnte keine

Abnahme der Zuckungsamplituden herbeigeführt werden, selbst wenn länger als 30 min gereizt wurde. Erst bei anhaltender Reizung mit Frequenzen von 20 Impulsen/sec und mehr nahm die Spannung, nachdem sie sich je nach Reizfrequenz 5 bis 20 sec lang auf einem maximalen Plateau gehalten hatte, allmählich ab und erreichte nach 1 bis 3 min ein neues Spannungsniveau. Dieses Ermüdungsniveau betrug 50 bis 70% der maximal nach Reizbeginn entwickelten Spannung. Eine weitere Reduktion der Spannung trat selbst nach längerer Reizung nicht ein. Wurde in diesem Stadium die kontinuierliche Reizung unterbrochen und statt dessen Einzelzuckungen ausgelöst, so kehrte die Spannungsamplitude schon nach 2 bis 5 Reizimpulsen wieder auf die ursprüngliche Höhe zurück. Es war infolgedessen nicht möglich, beim Soleus Veränderungen infolge Ermüdung und ihre Beeinflussung durch Adrenalin im Verlauf einer Einzelzuckung zu studieren. Adrenalin wurde daher während kontinuierlicher

¹ C. M. GRUBER, *Amer. J. Physiol.* 33, 335 (1914).

² L. A. ORBELI, *Bull. Inst. sci. leshaff. Petrograd* 6, 194 (1923).

³ G. L. BROWN, E. BÜLBRING, und B. D. BURNS, *J. Physiol.* 107, 115 (1948).

⁴ W. C. BOWMAN und E. ZAIMIS, *J. Physiol.* 144, 92 (1958).

⁵ W. RUMMEL und R. SCHULZ, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 222, 533 (1954).

⁶ I. JURNA und W. RUMMEL, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 275, 137 (1962).

Reizung injiziert, wenn die Muskelspannung auf das Ermüdungsniveau abgefallen war (Figur). In diesem Versuch betrug die Spannung nach Beginn der Reizung maximal 1250 g und sank dann allmählich auf einen Wert von 650 g ab, auf dem sie sich hielt. Nach Erreichung dieses Niveaus wurde Adrenalin i.v. injiziert (3 µg/kg). Kurze Zeit nach der Injektion begann die Spannung anzusteigen, erreichte nach 1 min ein Maximum von 1080 g und sank dann wieder auf die Höhe von der Injektion ab. Allgemein erreichte die Spannungsentwicklung nach der Injektion von Adrenalin nie die nach Reizbeginn entwickelte Maximalspannung. Der Soleus ist also schwer ermüdbar, beispielsweise im Vergleich zum Tibialis anterior. Wenn aber Ermüdung eingetreten ist, dann entfaltet Adrenalin auch am Soleus eine positiv inotrope Wirkung, d.h. aber dass der normale und der ermüdete Muskel hier entgegengesetzt reagieren.

Die Spannungsminderung beim nicht ermüdeten Soleus unter dem Einfluss von Adrenalin ist die Folge einer direkten Wirkung auf den kontraktile Apparat des Muskels. Adrenalin beschleunigt die Erschlaffung der kontraktile Elemente⁷. Worauf es beruht, dass Adrenalin am ermüdeten Muskel eine entgegengesetzte Wirkung entfaltet, bedarf der Erklärung.

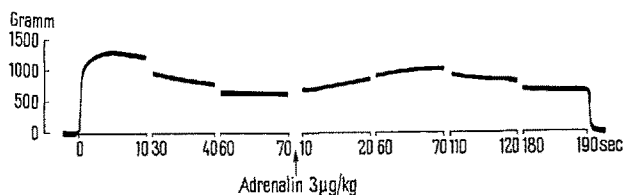
Wenn man nicht annehmen will, dass Adrenalin an ein- und demselben Angriffspunkt, nämlich an den kon-

traktilen Elementen der Muskelfaser unter bestimmten Bedingungen entgegengesetzt wirkt – dass es mit anderen Worten am ermüdeten Soleus die Erschlaffung der kontraktile Elemente nicht beschleunigt, sondern verlangsamt – dann sind noch zwei Möglichkeiten zu diskutieren. Einerseits ist unter unseren Versuchsbedingungen nicht ausgeschlossen, dass Adrenalin an den Endplatten, die infolge Ermüdung ausgefallen sind, die Erregungsübertragung wieder ermöglicht. Andererseits könnte auch infolge der langdauernden tetanischen Aktivität des Muskels die Kaliumionenkonzentration aussen an der Membran der Muskelzellen im extrazellulären Raum so stark angestiegen sein, dass sie die eigentliche Ursache der verminderten Kontraktion ist. Die Adrenalinwirkung bestünde dann aus einer Aufhebung einer partiellen Kaliumlähmung mit entsprechender Repolarisation der Muskelzellmembran. Diese beiden Adrenalineffekte sind am Rattendiaphragma⁸ und an Skelettmuskeln der Katze^{8,9} und des Frosches^{10,11} nachgewiesen und dürfen bei einer weiteren Untersuchung des entgegengesetzten Verhaltens des nicht ermüdeten und ermüdeten Soleus der Katze unter Adrenalin nicht ausser acht gelassen werden.

Summary. Adrenaline increases the isometric tension of the soleus muscle of the cat when the muscle is brought to fatigue by continuous stimulation at high frequencies. This is in contrast to the effect of the amine upon the non-fatigued soleus muscle.

I. JURNA und W. RUMMEL

Pharmakologisches Institut der Universität des Saarlandes, Homburg (Saar, Deutschland), 13. Februar 1964.



Katze 2,3 kg. Nembutalnarkose. M. soleus isoliert. Kontinuierliche Reizung des N. popliteus (Äste zum M. gastrocnemius durchtrennt). Reizfrequenz 50/sec. Isometrische Spannungsregistrierung, von der Ausschnitte entsprechend der Zeitmarkierung wiedergegeben sind. Ordinate: Zeiten nach Reizbeginn bzw. nach der Injektion von Adrenalin 3 µg/kg i.v. Abszisse: Spannungsentwicklung in Gramm.

⁷ I. JURNA, W. RUMMEL und H. SCHÄFER, Pflügers Arch. ges. Physiol. 277, 513 (1963).

⁸ M. GOFFART und W. L. PERRY, J. Physiol. 112, 95 (1951).

⁹ M. GOFFART, G. L. BROWN und M. VIANNA DIAS, J. Physiol. 111, 184 (1950).

¹⁰ J. C. STICKNEY, Amer. J. Physiol. 132, 9 (1940).

¹¹ G. N. LING, Phosphor Metabolism 2, 748 (1952).

Der Einfluss von Acetylcholin auf den Calciumumsatz ruhender und kontrahierender Vorhofmuskulatur *in vitro*

An Vorhofmuskulatur verkürzt Acetylcholin (ACh) die Dauer der Aktionspotentiale und wirkt negativ inotrop. Falls das während der Aktionspotentialdauer aus dem endoplasmatischen Reticulum freigesetzte Calcium die elektromechanische Kopplung veranlasst, kann die Verminderung der Kontraktionsamplitude durch ACh die Folge einer verringerten Calciumfreisetzung während des verkürzten Aktionspotentials sein. Wir untersuchten daher die Markierungsgeschwindigkeit des cellulären Calciums an kontrahierender und ruhender Vorhofmuskulatur in Gegenwart von ACh.

Wir benutzten isolierte linke Herzohren, die ruhend und elektrisch gereizt (160/min) verwendet wurden. Der Calciumgehalt des Gewebes wurde titrimetrisch nach KLAUS

und in derselben Probe der Ca⁴⁵-Gehalt mit einem Flüssigkeitsszintillationszähler bestimmt. Eine ausführliche Darstellung des methodischen Vorgehens erfolgt an anderer Stelle (HODITZ und LÜLLMANN¹). ACh wurde den Organbädern in der gewünschten Endkonzentration zugesetzt und gleichzeitig mit einer Dauerinfusion begonnen, die in 5 min jeweils die Hälfte der Endkonzentration zusetzte. Damit wurde eine etwa konstante ACh-Konzentration erreicht, wie empirisch durch Registrierung von Mechanogrammen ermittelt wurde.

An kontrahierenden Vorhöfen verwendeten wir eine ACh-Konzentration von 5×10^{-8} g/ml, die die Kontraktionsamplitude um etwa 80% reduzierte. Der Calciumgehalt der Kontrollmuskeln war während der 2-stündigen

¹ H. HODITZ und H. LÜLLMANN, Pflügers Arch. ges. Physiol., im Druck.