

Reizung injiziert, wenn die Muskelspannung auf das Ermüdungsniveau abgesunken 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 entgegen gesetzt reagieren.

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

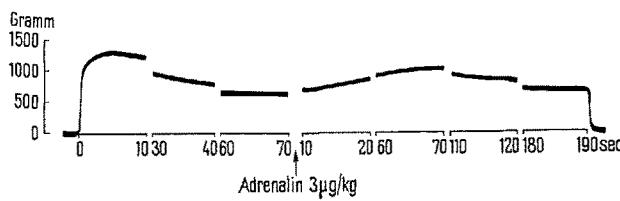
Wenn man nicht annehmen will, dass Adrenalin an ein- und demselben Angriffspunkt, nämlich an den kon-

traktilem Elementen der Muskelfaser unter bestimmten Bedingungen entgegengesetzt wirkt – dass es mit anderen Worten am ermüdeten Soleus die Erschlaffung der kontraktilen 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.

Versuchsdauer konstant und betrug $0,35 \pm 0,01 \mu\text{AqCa}/100 \text{ mg Feuchtgewicht}$ ($x \pm s_x$). Bei Anwesenheit von ACh änderte sich der Calciumgehalt während der Versuche nicht, er betrug $0,37 \pm 0,01 \mu\text{AqCa}/100 \text{ mg}$. Wie Figur 1 zeigt, ist die Aufnahmgeschwindigkeit von Ca^{45} jedoch unter dem Einfluss von ACh deutlich vermindert.

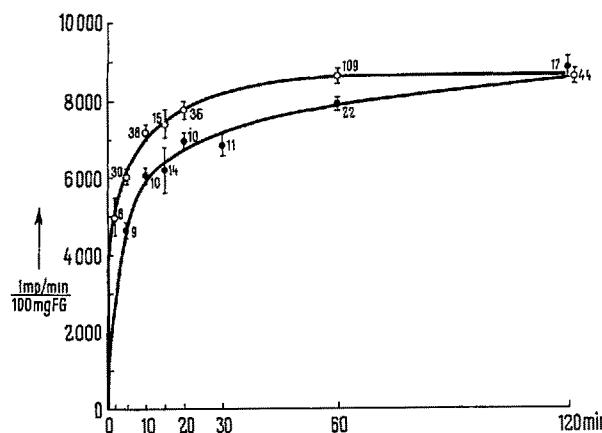


Fig. 1. Einfluss von Acetylcholin $5 \times 10^{-8} \text{ g/ml}$ auf die Ca^{45} -Aufnahme elektrisch gereizter, isolierter linker Herzohren von Meerschweinchen. Abszisse: Zeit in min; Ordinate: Ca^{45} -Gehalt in Impulsen pro min in 100 mg Feuchtgewicht, bezogen auf die Tyrodelösung mit $10000 \text{ Ipm}/0,1 \text{ ml}$. Angegeben sind Mittelwerte \pm mittlerer Fehler des Mittelwertes, Zahlen bedeuten Anzahl der Versuche. Kreise: Kontrahierende Muskeln ohne Acetylcholin; schwarze Punkte: kontrahierende Muskeln mit Acetylcholin.

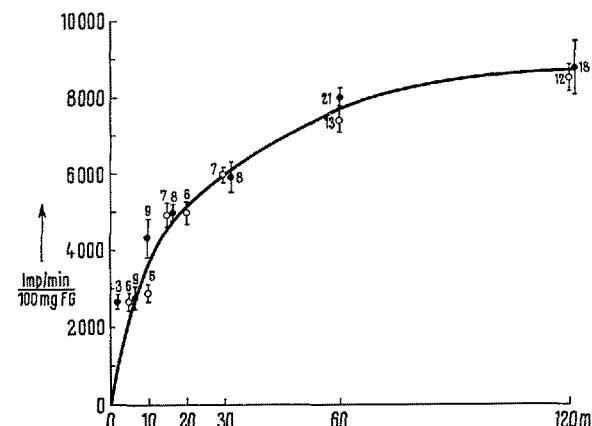


Fig. 2. Einfluss von Acetylcholin $5 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ auf die Ca^{45} -Aufnahme ruhender, isolierter linker Herzohren von Meerschweinchen. Dimensionen wie Figur 1. Kreise: ruhende Muskeln ohne Acetylcholin; schwarze Punkte: ruhende Muskeln mit Acetylcholin.

An den ruhenden Vorhöfen benutzten wir eine ACh-Konzentration von $5 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$, sie war also 10fach höher als bei den kontrahierenden Präparaten. Der Calciumgehalt war wiederum bei Kontrollen und ACh-behandelten Muskeln während der Messperiode von 2 h konstant. Er betrug $0,33 \pm 0,01$ bzw. $0,32 \pm 0,01 \mu\text{AqCa}$ pro 100 mg Feuchtgewicht. Unter dieser Bedingung hat ACh also ebenfalls keinen Einfluss auf den Calciumnettogehalt. In Figur 2 ist die Aufnahmekurve ruhender Muskeln mit und ohne ACh dargestellt. Wie aus dem Kurvenverlauf hervorgeht, beeinflusst die hohe ACh-Konzentration am ruhenden Muskel die Calciummarkierungsgeschwindigkeit nicht.

Im Gegensatz zu ruhender Vorhofmuskulatur wird bei kontrahierenden Muskeln die Aufnahmgeschwindigkeit von Ca^{45} bei gleichbleibendem Calciumgehalt vermindert. Wie kürzlich von HODITZ und LÜLLMANN¹ gezeigt werden konnte, besteht der celluläre Calciumaustauschprozess bei kontrahierenden Muskeln aus 2 Komponenten: einer schnell austauschenden Fraktion («Erregungsstoffwechsel des cellulären Calciums») und einer etwa ebenso grossen, langsam austauschenden Fraktion (Halbwertszeit 25–30 min). In ruhender Vorhofmuskulatur tauscht das celluläre Calcium einheitlich mit der langsamen Geschwindigkeit aus. Vom ACh wird nur die schnell austauschende Fraktion im Sinne einer Hemmung beeinflusst. Die negativ inotrope Wirkung von ACh lässt sich somit folgendermassen verstehen: die primäre Wirkung von ACh ist eine Änderung der Membranpermeabilität, die zu einer Verkürzung der Aktionspotentialdauer führt (TRAUTWEIN²). Wie unsere Versuche zeigen, wird von den zeitlich verkürzten Erregungsvorgängen weniger celluläres Calcium freigesetzt als unter normalen Bedingungen. Die bei ACh-Anwesenheit von jedem Aktionspotential intracellulär freigesetzte Menge an Calcium reicht für eine vollständige Aktivierung des kontraktilem Systems nicht aus.

Summary. Acetylcholine $5 \times 10^{-8} \text{ g/ml}$ reduces the Ca^{45} uptake of the beating left atria of guinea-pig; the tissue calcium is not altered. In resting atria, acetylcholine $5 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ has no influence upon the calcium content and Ca^{45} uptake. It is concluded that acetylcholine acts by shortening the action potential duration and thereby reduces the release of cellular calcium per excitation.

H. HODITZ und H. LÜLLMANN³

Pharmakologisches Institut der Universität Mainz
(Deutschland), 17. Februar 1964.

² W. TRAUTWEIN, Pharmacol. Rev. 15, 277 (1963).

³ Mit grosszügiger Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Comparative Study of Sleep Cycles in Rodents

We have made experiments with sleep cycles in unanaesthetized unrestrained rabbits (ROLDÁN and WEISS¹), rats (ROLDÁN, WEISS, and FÍFKOVÁ²) and mice (WEISS and FÍFKOVÁ³) with chronically implanted electrodes. We present a comparison of the results found.

Results. Sleep begins with high slow EEG activity in neocortex and hippocampus. This first phase of sleep is

suddenly interrupted by the appearance of neocortical desynchronization and regular θ -activity in the hippocampus (second-paradoxical phase of sleep). After it a short

¹ E. ROLDÁN and T. WEISS, Arch. int. Physiol. Biochim. 71, 518 (1963).

² E. ROLDÁN, T. WEISS, and E. FÍFKOVÁ, EEG clin. Neurophysiol. 15, 775 (1963).

³ T. WEISS and E. FÍFKOVÁ, Physiol. Bohemoslov., in press (1964).