

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

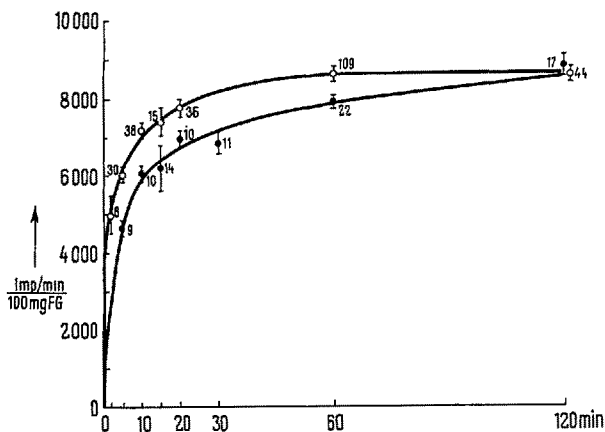


Fig. 1. Einfluss von Acetylcholin $5 \times 10^{-8} \text{ g/ml}$ auf die Ca^{45} -Aufnahme elektrisch gereizter, isolierter linker Herzohren von Meerschweinchen. Abszisse: Zeit in min; Ordinate: Ca^{45} -Gehalt in Impulsen pro min in 100 mg Feuchtgewicht, bezogen auf die Tyrodelösung mit 10000 Ipm/0,1 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.

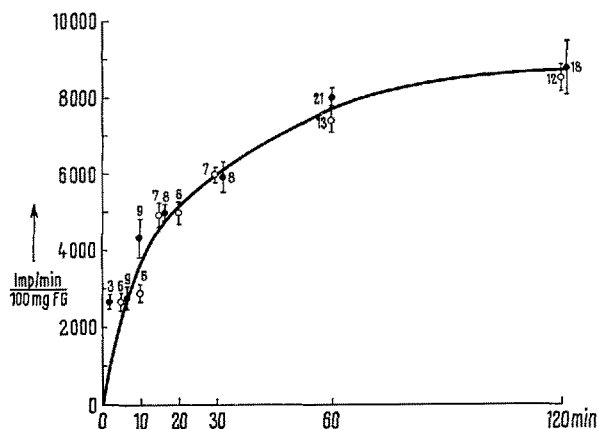


Fig. 2. Einfluss von Acetylcholin $5 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ auf die Ca^{45} -Aufnahme ruhender, isolierter linker Herzohren von Meerschweinchen. Dimensionen wie Figur 1. Kreise: ruhende Muskeln ohne Acetylcholin; schwarze Punkte: ruhende Muskeln mit Acetylcholin.

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. $0,32 \pm 0,01 \mu\text{ÄqCa}$ pro 100 mg Feuchtgewicht. Unter dieser Bedingung hat ACh also ebenfalls keinen Einfluss auf den Calciumnetto-gehalt. 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 Aufnahmegeschwindigkeit von Ca^{45} bei gleichbleibendem Calciumgehalt vermindert. Wie kürzlich von HODITZ und LÜLLMANN¹ gezeigt werden konnte, besteht der cellulläre Calciumaustauschprozess bei kontrahierenden Muskeln aus 2 Komponenten: einer schnell austauschenden Fraktion («Erregungsstoffwechsel des cellullären Calciums») und einer etwa ebenso grossen, langsam austauschenden Fraktion (Halbwertszeit 25–30 min). In ruhender Vorhofmuskulatur tauscht das cellulläre 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 cellulläres Calcium freigesetzt als unter normalen Bedingungen. Die bei ACh-Anwesenheit von jedem Aktionspotential intracellulär freigesetzte Menge an Calcium reicht für eine vollständige Aktivierung des kontraktiven 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 FÍRKOVÁ²) and mice (WEISS and FÍRKOVÁ³) 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. FÍRKOVÁ, *EEG clin. Neurophysiol.* 15, 775 (1963).

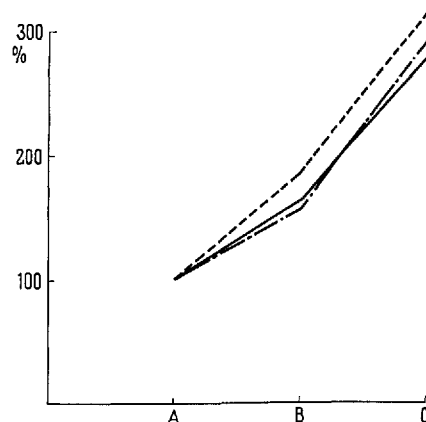
³ T. WEISS and E. FÍRKOVÁ, *Physiol. Bohemoslov.*, in press (1964).

behavioural arousal occurs in mice, rats and rabbits combined at the beginning with desynchronization of the hippocampogram. Then the cycle recommences with phase 1 of sleep. Although the organization of the brain is similar in the three species examined, the velocity of the cycle (the duration of sleep phases) is slowest in rabbits and most rapid in mice (Table I). The relative duration of both sleep phases is similar in all species. The paradoxical phase represents 15.1% in rabbit, 16.0% in rat, and 17.5% in mouse of the total duration of the cycle (the difference between these values is not significant). No similar gradient was found in the frequency of regular θ -activity during the second-paradoxical phase of sleep (Table II).

Discussion. It is a well-known fact that the duration of sleep cycles is longer in man (DEMENT and KLEITMAN⁴) than in cats (DEMENT and KLEITMAN⁵) or rabbits (ROLDÁN and WEISS¹), and in adults it is longer than in children (ASSERINSKY and KLEITMAN⁶). However, it is difficult to decide if this difference is caused by differences in brain functions determined ontogenetically or phylogenetically, or if it is related to the rate of metabolic processes which is higher in creatures with smaller body weight (and relative body surface). Our experiments made

in adult representatives of similar species not differing too much in the organization of their brain but differing in body weight, body surface and rate of metabolic processes, indicate that intrinsic brain mechanisms (the 'sleep cycle pacemaker') determining the cyclic alternation of sleep cycles, are a metabolic feature or are controlled by metabolic factors.

Relative differences of the velocity of sleep cycle resemble the differences in heart and respiration frequency (SPECTOR⁷) etc. Expressing the values characterizing the rabbit as 100%, we may find similar relations between rabbit, rat and mouse (Figure). This similarity may be related to the fact that all these cyclic processes are controlled by mechanisms localized in the lower part of the brainstem.



Relative differences between the frequency of cyclic processes controlled by bulbar mechanisms in rabbit (100%) = A, rat = B, and mouse = C. Sleep cycles (expressed as number of cycles per h) —; cardiac frequency - - -, and respiration frequency - · - (both expressed as number of cycles in min).

Table I. Duration of various phases of sleep in rabbit, rat and mouse

	Length of 'inter- paradoxical' interval ^a	Duration of paradoxical phase	Duration of arousal reaction after paradoxical phase
1) Rabbit ^b (n = No. of cycles)	1248 ± 78 (n = 82)	222 ± 11 (n = 105)	108 ± 39 (n = 71)
2) Rat ^c (n = No. of cycles)	668 ± 50 (n = 60)	127 ± 9 (n = 74)	69 ± 11 (n = 54)
3) Mouse ^d (n = No. of cycles)	433 ± 19 (n = 84)	92 ± 5 (n = 138)	12 ± 1 (n = 106)
Significance:			
between 1) and 2)	$P < 0.003$	$P < 0.003$	not significant
between 2) and 3)	$P < 0.003$	$P < 0.003$	$P < 0.003$
between 1) and 3)	$P < 0.003$	$P < 0.003$	$P < 0.05$

Remarks: All values are expressed in sec (average value ± S.E. of the mean). ^a Counted from the end of one paradoxical sleep period to the beginning of the next one. ^b From ROLDÁN and WEISS¹. ^c From ROLDÁN, WEISS, and FIFKOVA². ^d From WEISS and FIFKOVA³.

Table II. Frequency of θ -activity during paradoxical phase of sleep in rabbit, rat and mouse

	Rabbit	Rat	Mouse
Average frequency (M) ± S.E. of the mean (m)	7.12 ± 0.06	6.75 ± 0.03	7.05 ± 0.62
(n = No. of paradoxical phases)	n = 95	n = 163	n = 154
Significance	$P < 0.003$	not significant	not significant

Zusammenfassung. Bei Nagetieren (Kaninchen, Ratte, Maus) vergleichbarer Gehirnorganisation sind die Schlafzyklen, die durch regelmässiges Alternieren von (a) generalisierter langsamer unregelmässiger hochvoltiger Aktivität und (b) neokortikaler Desynchronisierung und regelmässiger hippocampaler θ -Aktivität charakterisiert sind, um so schneller, je kleiner die Tiere sind. Dies zeigt, dass der Mechanismus des Alternierens der Schlafphasen von Stoffwechselfaktoren, die im unteren Teil des Hirnstammes liegen, kontrolliert ist.

T. WEISS and E. ROLDÁN⁸

Institute of Physiology, Czechoslovak Academy of Sciences, Prague (Czechoslovakia), December 9, 1963.

⁴ W. DEMENT and N. KLEITMAN, *J. exp. Psychol.* 53, 339 (1957).

⁵ W. DEMENT and N. KLEITMAN, *EEG clin. Neurophysiol.* 3, 673 (1957).

⁶ E. ASSERINSKY and N. KLEITMAN, *J. appl. Physiol.* 8, 11 (1955).

⁷ W. S. SPECTOR, *Handbook of Biological Data* (Saunders, London 1956).

⁸ Present address: Instituto de Estudios Médicos y Biológicos, Unam (Mexico).