

1500 mg/kg L-valine. One group remained as control. All rats were bled daily. Food and saline solution were given ad libitum.

Blood sugar determinations were performed according to the Nelson-Somogyi method<sup>3</sup>.

Liver glycogen determinations. Glycogen contents of livers from control rats (fasted and non-fasted) and rats sacrificed one, two, three, and four days after a 1500 mg/kg NSC-1026 injection were performed according to SEIFTER et al.<sup>4</sup>. All samples were done in triplicate and the averages calculated as mg of glycogen per g of liver.

Results. Blood glucose levels. A transitory rise in blood glucose levels occurred in rats injected with leucine and valine (Table I). AIB, a non-metabolized amino acid, did not significantly affect the blood sugar level; however, rats treated with NSC-1026 exhibited a consistent rise in blood sugar.

In adrenalectomized rats a slight hyperglycemic response to valine and leucine was noticed. NSC-1026 produced a steady fall in glucose levels with all rats dead after five days. No deaths were recorded with controls, leucine- or valine-treated rats.

Liver glycogen determinations. A progressive decrease in the glycogen content of the liver occurred over the

Table II. Liver glycogen determinations of normal and NSC-1026 treated rats

Treatment	Days after treatment	No. of rats	Liver glycogen (mg/g liver) <sup>a</sup>
Non-fasted normal		4	34.8 ± 5.4
Fasted normal		4	5.0 ± 1.8
NSC-1026	1	4	17.3 ± 2.4
NSC-1026	2	4	17.2 ± 2.6
NSC-1026	3	5	12.0 ± 1.8
NSC-1026	4	8	9.3 ± 1.5

<sup>a</sup> Mean ± standard error.

period of NSC-1026 treatment (Table II). However, glycogen stores of rats injected with NSC-1026 four days prior to tests were not depleted as much as were those of normal rats fasted overnight.

Discussion. Of the amino acids tested only NSC-1026 elicited a steady rise in blood glucose in intact rats. Adrenalectomized rats showed some hyperglycemia after leucine and valine. NSC-1026, however, caused a pronounced fall in the blood sugar level, possibly indicating an increase in insulin production. Therefore, the hyperglycemia in intact rats might be attributed to compensatory adrenal activity.

Glycogen loss from livers of NSC-1026 treated rats was not nearly as great as would be expected from the fact that these rats consume very little, if any, food after the third day. The loss does not approach that of normal rats fasted overnight. This evidence and the personal observations of drastic loss of body protein and fat deposits give added strength to the possibility of excessive secretion of adrenal cortical hormones and stimulation of gluconeogenesis and liver glycogen storage following lethal doses of NSC-1026.

Zusammenfassung. Nach Verabreichung von NSC-1026 (1-Amino-cyclopentan-carboxylsäure) erfolgt in normalen unbehandelten Ratten kontinuierlicher Blutzuckeranstieg, während in adrenalektomierten Tieren das Absinken deutlich ist. Im Leberglycogentest werden während der Behandlungszeit negative Werte gefunden.

L. M. CIOFALO and M. E. ROBERTS

Pasadena Foundation for Medical Research, Pasadena (California USA), May 24, 1965.

<sup>3</sup> P. B. HAWK, B. L. OSER, and W. H. SUMMERSON, *Practical Physiological Chemistry* (Blakiston Co., New York 1954).

<sup>4</sup> S. SEIFTER, S. DAYTON, B. NOVIC, and E. MUNTWYLER, *Arch. Biochem.* 25, 191 (1950).

## Der Nachweis des Barbiturateffektes an der isolierten Warmblüternetzhaut

Die Vergrösserung von a- und b-Welle des Elektroretinogramms (ERG) nach Injektion von Barbiturat<sup>1</sup> wird als Argument für die funktionelle Bedeutung efferenter Opticusfasern angesehen, da JACOBSON und GESTRING<sup>2</sup> diesen Effekt nach Durchtrennung des N. opticus nicht mehr nachweisen konnten. In den Versuchen anderer Autoren<sup>1,3</sup> blieb hingegen die Barbituratwirkung auf das ERG aller untersuchten Warmblüter nach diesem Eingriff erhalten. Es wurde daher in der vorliegenden Arbeit festgestellt, ob der Barbiturateffekt auch an der isolierten umströmten Kaninchenhennethaut auftritt. In ähnlichen Versuchen mit der leichter überlebend zu haltenden Froschnetzhaut konnten langdauernde Einwirkungen dieser Substanzen geprüft werden<sup>4</sup>.

10 Kaninchen (Urethannarkose, 2 g/kg) wurden die Bulbi nach mindestens 1 h Dunkeladaptation enukleiert. Das untersuchte Material umfasste insgesamt 23 Netzhautstücke, wobei wahlweise das Gesamt-ERG oder die negative ERG-Komponente P III untersucht werden konnte<sup>5</sup>. Die Registrierung erfolgte mit Gleichspannungsverstärkung (Vorverstärker von J. F. Tönnies, Freiburg i. Br., KSO Tektronix 502).

Figur 1a zeigt ein durch a- und b-Welle charakterisiertes ERG der isolierten Kaninchenhennethaut bei normalen

<sup>1</sup> F. X. WOHLZOGEN, *Z. Biol.* 108, 217 (1956).

<sup>2</sup> J. H. JACOBSON und G. F. GESTRING, *Arch. Ophthal.* 60, 295 (1958).

<sup>3</sup> P. DANIS, *Contribution à l'étude électrophysiologique de la rétine* (Imprim. Med. et Scie., Bruxelles 1959). – G. S. BRINDLEY und D. I. HAMASAKI, *J. Physiol.*, Lond. 163, 558 (1962).

<sup>4</sup> W. ROCKSTROH und RENATE HANITZSCH, *Exper.* 22, 100 (1966).

<sup>5</sup> RENATE HANITZSCH und H. BORNSCHEIN, *Exper.* 21, 484 (1965).

Umströmungsbedingungen. Durch Zugabe von  $10^{-4} M/l$  Pentothal-Na werden die Amplituden von a- und b-Welle etwa verdoppelt (Figur 1b). Wird die b-Welle durch Änderung der Umströmungsbedingungen<sup>5</sup> ausgeschaltet, so lässt sich die Barbituratwirkung auf die isolierte negative Komponente zeigen. Eine Konzentration von  $8 \cdot 10^{-7} M/l$  Pentothal-Na war praktisch wirkungslos, während  $4 \cdot 10^{-6} M/l$  die negative Komponente deutlich

vergrösserte. Mit mittleren Konzentrationen wurde neben einer Vergrösserung auch ein wesentlich steilerer Abfall des Potentials erzielt (Figur 2, oben). Diese Steilheitszunahme war bei hohen Konzentrationen der einzige Effekt (Figur 2, unten) und vor allem mit erhöhter Registriergeschwindigkeit deutlich nachzuweisen (Figur 3). Die Wirkungslatenz betrug bei hohen Konzentrationen ( $10^{-4} M/l$  und darüber) 30–60 sec, bei niedrigen und mittleren Konzentrationen 50–120 sec; der Totraum der Apparatur blieb dabei unberücksichtigt.

Für die erzielten Effekte waren die günstigen Diffusionsverhältnisse an der isolierten umströmten Netzhaut von wesentlicher Bedeutung: Intravitreal injizierte Einzeldosen von 0,1–10 mg Pentothal-Na beeinflussten das ERG weder bei 3 intakten Bulbi noch bei einem intakten Auge *in situ*; im letztgenannten Fall ergab der Kontrollversuch (intravenöse Injektion von 10 mg Pentothal-Na) eine prompte Vergrösserung des ERG.

Da der Barbiturateffekt auch an der isolierten umströmten Kaninchennetz haut nachzuweisen ist, kann er nicht als Argument für die Existenz bzw. funktionelle Bedeutung efferenter Opticusfasern herangezogen werden. Die Vergrösserung des ERG betrifft die Generatoren der positiven und negativen Komponenten. Die *in situ* nach Injektion hoher Dosen beobachtete selektive Vergrösserung der negativen a-Welle<sup>6</sup> wird teilweise durch die grössere Steilheit der Komponente P III verursacht; letztere kann höhere Werte erreichen, bevor sie von der später einsetzenden b-Welle verdeckt wird<sup>7</sup>.

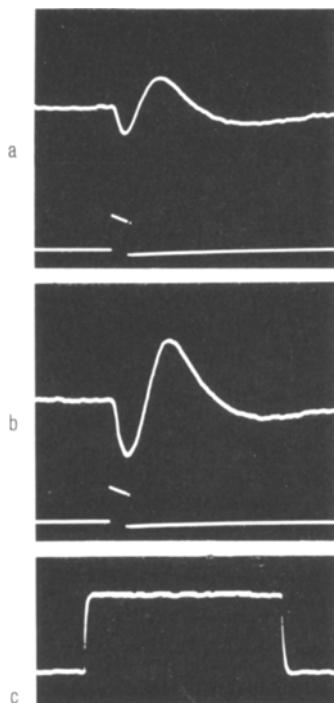


Fig. 1. Einfluss von Barbiturat auf das ERG der isolierten umströmten Kaninchennetz haut (Plasmalösungsgemisch, 30°C). a, Vor bzw. b, 2 min nach Zugabe von  $10^{-4} M/l$  Pentothal-Na. Reizintensität:  $3,5 \text{ lm/m}^2$ , Reizdauer: 0,13 sec. c, Eichung:  $130 \mu\text{V}$ , 1,3 sec.

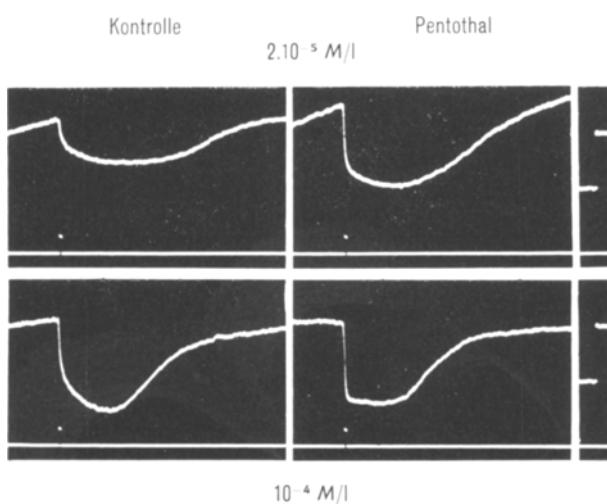


Fig. 2. Einfluss von Barbiturat auf die negative Komponente der isolierten umströmten Kaninchennetz haut (modifizierte Tyrode lösung, 20°C). 1 min nach Zugabe von  $2 \cdot 10^{-5}$  bzw.  $10^{-4} M/l$  Pentothal-Na. Reizintensität:  $3,5 \text{ lm/m}^2$ , Reizdauer: 0,13 sec, Reizintervall: 10 sec, Eichung (rechts):  $130 \mu\text{V}$ .

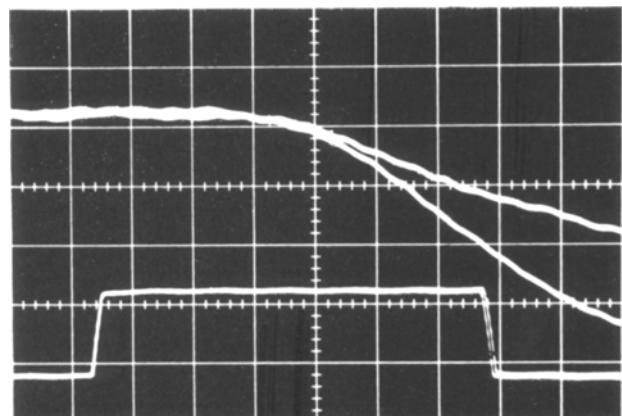


Fig. 3. Die Initialphase der negativen Komponente vor (obere Kurve) bzw. 2 min nach (untere Kurve) Zusatz von  $10^{-4} M/l$  Pentothal-Na. Intensität:  $3,5 \text{ lm/m}^2$ . Eichung: Seitenlänge eines Quadrats: 20 msec (Abszisse) bzw.  $20 \mu\text{V}$  (Ordinate).

**Summary.** Barbiturates cause an increase of the ERG amplitude in the isolated perfused retina of the rabbit as well as in the eye of the intact animal. Therefore, this effect cannot be transmitted by centrifugal fibres in the optic nerve.

H. BORNSCHEIN, RENATE HANITZSCH  
und ASTRID V. LÜTZOW

Physiologische Institute der Universität Wien  
(Österreich) und der Karl-Marx-Universität Leipzig  
(DDR), 9. Oktober 1965.

<sup>6</sup> W. K. NOELL, Ann. N.Y. Acad. Sci. 74, 337 (1958).

<sup>7</sup> Mit Unterstützung des Österreichischen Forschungsrates.