

Zusammenfassung. Erhielten junge, normale Ratten eine Grunddiät von Rohrzucker oder Mais, so war das physiologische Verhältnis zwischen Futter- und Wasserverbrauch gestört. Die Beigabe von Selen verminderte Futter- und Wasserverbrauch, das letztere in höherem Grade. Das Ergebnis weist darauf hin, dass in der Störung der normalen Regelung von Futter- und Wasserverbrauch

möglicherweise ein neuer Faktor vorliegt, der die Intensität der Zahnkaries in Ratten beeinflusst.

D. M. HADJIMARKOS

Department of Preventive Dentistry, University of Oregon Dental School, Portland (Oregon 97201, USA), 14 August 1967.

Gereizte und ungereizte Rattenzwerchfelle in einer Kaliumtyrodelösung von 137 mM

Nach der Ionentheorie der Erregung ist ein Muskel nach längerer vollständiger Depolarisation unerregbar, d.h. auch zu keiner Kontraktion mehr fähig¹. Messungen des Membranpotentials, nach schlagartigem Badwechsel von normaler in eine Kaliumtyrodelösung, ergaben am Meerschweinchenvorhof eine Halbwertszeit des Potentialabfalls von 12 sec². Es wurde jedoch in der Literatur über mechanische Aktivität bei hoher K⁺-Konzentration berichtet, eine Situation, in der die Membran völlig unerregbar sein müsste³. Die Reizschwellenverschiebung bei einer Depolarisation durch verschiedene [Ca]_e ist ebenfalls bekannt⁴.

In der vorliegenden Untersuchung soll am Zwerchfell der Ratte eine K⁺-Kontraktur erzeugt werden und bei verschiedenen [Ca⁺⁺] und Reizarten die Erregbarkeit unter diesen Bedingungen beschrieben werden.

Methodik. Von 100–150 g schweren Ratten wurde das Zwerchfell herauspräpariert und in Tyrodelösung von jedem Zwerchfell ein Streifen von ca. 5 mm Breite in Faserlängsrichtung abgeschnitten und in einem Organbad in isometrischer Anordnung aufgehängt. Einzelheiten der Versuchsanordnung siehe ⁵. In der Kaliumlösung wurde das gesamte NaCl der Tyrodelösung durch KCl ersetzt (137 mM).

Die Potentiale wurden extrazellulär mit einer Saug-elektrode abgeleitet⁶. Die direkte und indirekte Reizung erfolgte supramaximal.

Ergebnisse. Zwischen den geprüften Gruppen auf Fig. 1 bestehen signifikante Unterschiede. (< 1% Irrtumswahrscheinlichkeit, Ausnahme Gruppe 1: 10 msec bei 7,2 mM CaCl₂.)

- ¹ H. REICHEL, *Muskelpysiologie* (Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960).
- ² U. WOLLERT, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 289, 191 (1966).
- ³ K. BRECHT, K. BARBEY, W. KUTSCHA und P. PAUSCHINGER, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 273, 130 (1961).
- ⁴ K. BRECHT, P. PAUSCHINGER und W. KUTSCHA, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 277, 178 (1963).
- ⁵ W. KLAUS, H. LÜLLMANN und E. MUSCHOLL, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 272, 316 (1961).
- ⁶ B. F. HOFFMANN, P. F. CRANFIELD, E. LEPESCHKIN, B. SURAWICZ und H. C. HERRLICH, *Am. J. Physiol.* 196, 1297 (1964).

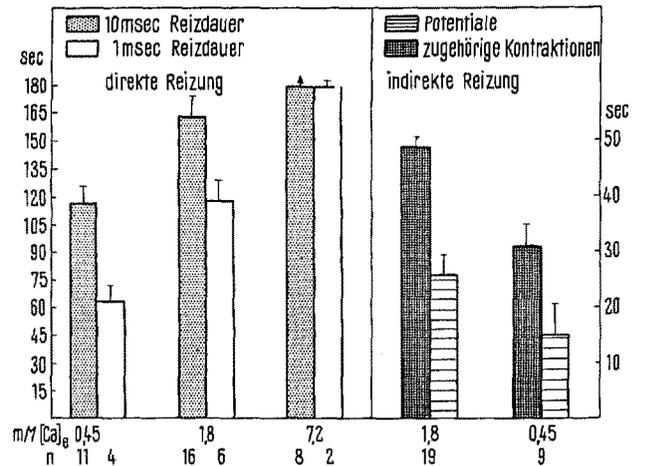


Fig. 1. Zeitpunkte (in sec) des Verschwindens der extrazellulär abgeleiteten Potentiale sowie der Kontraktionen nach raschem Einbringen der Präparate in Kaliumtyrodelösung.

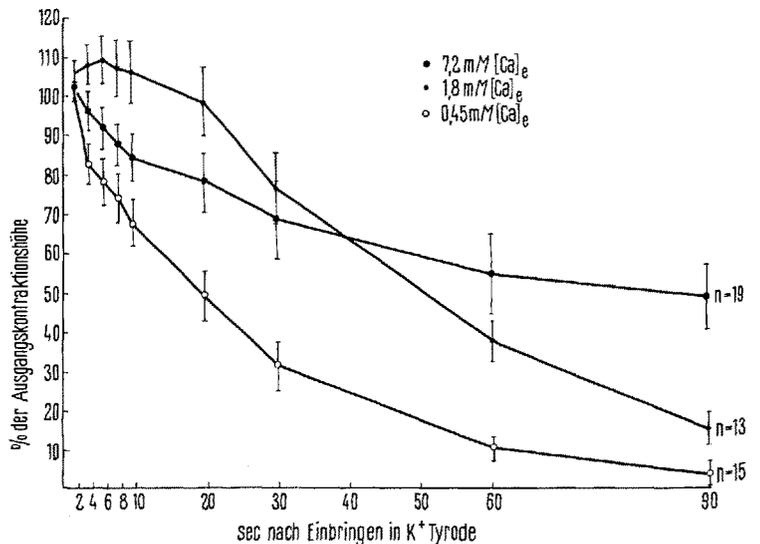


Fig. 2. Relative Veränderungen der Einzelkontraktionshöhe von Zwerchfelstreifen nach Einbringen in Kaliumlösung bei verschiedenen Kalziumkonzentrationen. Die Kontraktionshöhe in normaler Tyrode ist gleich 100% gesetzt. Direkte Reizung: supramaximal, 10 msec.

Man sieht, dass Einzelzuckungen gereizter Zwerchfellstreifen bei Kaliumdepolarisation erst nach erheblicher Verzögerung verschwinden; die Kontraktionen bei direkter Reizung werden später blockiert als bei indirekter Reizung. Eine Erhöhung der $[Ca]_e$ bewirkt, unabhängig von der Reizart, eine weitere Verlängerung der Zeit, in der die Einzelzuckungen in K^+ -reicher Lösung verschwinden.

Figur 2 gibt eine quantitative Darstellung dieser Kalziumwirkung. Die Kurven unterscheiden sich signifikant in ihrem Verlauf ($< 1\%$ Irrtumswahrscheinlichkeit). Bei 4facher $[Ca]_e$ zeigen die Muskeln nach 90 sec Aufenthalt in 137 mM Kaliumlösung noch 50% ihrer maximalen Kontraktionshöhe während der Kontrollperiode; bei einem Viertel der normalen $[Ca]_e$ dagegen nur noch ca. 5%.

Wie schon in der Einleitung angedeutet, findet man keine Erklärung dafür, dass bei – eigentlich – vollständiger Depolarisation noch Kontraktionen möglich sind. Die Diffusionsverhältnisse dürften nicht so schlecht sein, um diesen Befund erklären zu können.

Die Kalziumwirkung entspricht den bekannten Vorstellungen einer Schwellenerhöhung bei erhöhter äusserer Kalziumkonzentration⁷.

Summary. Stimulated muscles of the rat diaphragm still contract up to 180 sec if they are suspended in a solution containing 137 mM potassium chloride. Contractions in high $[Ca]_e$ are inhibited later than in a lower concentration. The directly stimulated preparations are inhibited later than those stimulated indirectly.

M. ADLER

Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, 8 München 23 (Deutschland), 16. Mai 1967.

⁷ Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. REUTER, Pharmakologisches Institut Mainz, für Ratschläge bei den Versuchen, ebenso Herrn FLECK, vom gleichen Institut.

Unterschiede zwischen Tyramin und Dimethylphenylpiperazin in der Ca^{++} -Abhängigkeit und im zeitlichen Verlauf der Noradrenalin-Freisetzung am isolierten Kaninchenherzen¹

Die nikotinartige Substanz Dimethylphenylpiperazin (DMPP) und indirekt wirkende sympathomimetische Amine, wie Tyramin und β -Phenyläthylamin, stimulieren das isolierte Herz durch Freisetzung von Noradrenalin aus den sympathischen Nervenfasern². Auch aus dem perfundierten Nebennierenmark setzen nikotinartige³ und indirekt sympathomimetische Substanzen⁴ Katecholamine frei. Bei der Katecholamin-Freisetzung durch nikotinartige Substanzen ist als initialer Prozess ein Einstrom von Ca^{++} durch die chromaffine Zellmembran nachgewiesen worden⁵. Da indirekt wirkende Sympathomimetica auch an isolierten Speichergranula aus Nebennierenmark oder sympathischen Nerven Katecholamine freisetzen⁶, wobei sie gleichzeitig in die Granula aufgenommen werden⁶, ist ihr primärer Angriffspunkt auch an der intakten Zelle auf einen Verdrängungsmechanismus zurückgeführt worden.

Vor kurzem fanden RUBIN und JAANUS, dass auch die durch indirekt wirkende Sympathomimetica hervorgerufene Katecholamin-Abgabe aus dem perfundierten Nebennierenmark von der Anwesenheit von Ca^{++} in der Perfusionsflüssigkeit abhängig war⁷; an diesem Organ bestanden keine prinzipiellen Wirkungsunterschiede zwischen nikotinartigen und indirekt sympathomimetischen Substanzen. Wie in der folgenden Arbeit hingegen gezeigt wird, ist die Noradrenalin-Freisetzung aus sympathischen Nervenfasern durch Tyramin nicht Ca^{++} -abhängig, während die Freisetzung durch DMPP (wie übrigens auch diejenige durch Acetylcholin⁸) Ca^{++} -abhängig ist. Weiterhin ergaben sich Unterschiede zwischen beiden Substanzen im zeitlichen Verlauf der Noradrenalin-Freisetzung.

Isolierte Kaninchenherzen wurden nach LANGENDORFF perfundiert⁹; nach einer Stunde wurde die erste Tyramin- bzw. DMPP-Infusion vorgenommen. Das von den Herzen in das Perfusat abgegebene Noradrenalin wurde nach einer

Modifikation⁹ der Trihydroxyindolmethode fluorimetrisch bestimmt.

Bei Perfusion mit Tyrodelösung betrug die Frequenz 133 ± 6 Kontraktionen/min und der Koronardurchfluss 32 ± 3 ml/min ($\bar{x} \pm s_x$; $n = 10$). Tyramin ($5 \mu\text{g/ml}$) wurde der Tyrodelösung für 15 min zugesetzt und das Perfusat in 5 Portionen von je 3 min gesammelt. Nach Beendigung der Infusion wurde noch eine weitere Probe für 3 min gesammelt. Kontraktionsamplitude, Frequenz, Durchfluss und Noradrenalin-Abgabe verhielten sich darin gleich, dass die maximalen Veränderungen erst nach der 3. min eintraten und dann bis zum Ende der Tyramin-Infusion, also bis zur 15. min, statistisch unverändert anhielten. Gegenüber den Ausgangswerten war die Frequenz zwischen der 3. und 15. min um $38 \pm 4\%$ und die Kontraktionsamplitude um $18 \pm 1\%$ erhöht, der Durchfluss war um $22 \pm 2\%$ gesunken ($n = 12$); die Noradrenalin-Abgabe war von $2,2 \pm 0,4$ ng/min ($n = 21$) auf 36 ± 2 ng/min ($n = 12$) gestiegen (Figur 1). Auch 3 min nach Beendigung der Tyramin-Infusion war die Noradrenalin-Abgabe noch deutlich erhöht.

DMPP ($10\text{--}20 \mu\text{g/ml}$) wurde der Perfusionslösung für 6 min zugesetzt und das Perfusat in 3 Portionen von je 2 min gesammelt. Die maximalen Veränderungen der

¹ Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

² R. LINDMAR und E. MUSCHOLL, Arch. exp. Path. Pharmac. 242, 214 (1961).

³ W. W. DOUGLAS, Pharmac. Rev. 18, 471 (1966).

⁴ H. W. HAAG, A. PHILIPPU und H. J. SCHÜMANN, Experientia 17, 187 (1961).

⁵ H. J. SCHÜMANN und E. WEIGMANN, Arch. exp. Path. Pharmac. 240, 275 (1960).

⁶ H. J. SCHÜMANN und A. PHILIPPU, Arch. exp. Path. Pharmac. 241, 273 (1961).

⁷ R. P. RUBIN und S. D. JAANUS, Arch. Pharmac. exp. Path. 254, 125 (1966).

⁸ K. LÖFFELHOLZ, Arch. Pharmac. exp. Path. 258, 108 (1967).

⁹ R. LINDMAR und E. MUSCHOLL, Arch. exp. Path. Pharmac. 249, 529 (1965).