

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 Kalziumkonzentration<sup>7</sup>.

**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.

<sup>7</sup> 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 Kaninchenherzen<sup>1</sup>

Die nikotinartige Substanz Dimethylphenylpiperazin (DMPP) und indirekt wirkende sympathomimetische Amine, wie Tyramin und  $\beta$ -Phenyläthylamin, stimulieren das isolierte Herz durch Freisetzung von Noradrenalin aus den sympathischen Nervenfasern<sup>2</sup>. Auch aus dem perfundierten Nebennierenmark setzen nikotinartige<sup>3</sup> und indirekt sympathomimetische Substanzen<sup>4</sup> Katecholamine frei. Bei der Katecholamin-Freisetzung durch nikotinartige Substanzen ist als initialer Prozess ein Einstrom von  $Ca^{++}$  durch die chromaffine Zellmembran nachgewiesen worden<sup>5</sup>. Da indirekt wirkende Sympathomimetica auch an isolierten Speichergranula aus Nebennierenmark oder sympathischen Nerven Katecholamine freisetzen<sup>6</sup>, wobei sie gleichzeitig in die Granula aufgenommen werden<sup>6</sup>, 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 war<sup>7</sup>; 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 Acetylcholin<sup>8</sup>)  $Ca^{++}$ -abhängig ist. Weiterhin ergaben sich Unterschiede zwischen beiden Substanzen im zeitlichen Verlauf der Noradrenalin-Freisetzung.

Isolierte Kaninchenherzen wurden nach LANGENDORFF perfundiert<sup>9</sup>; nach einer Stunde wurde die erste Tyramin- bzw. DMPP-Infusion vorgenommen. Das von den Herzen in das Perfusat abgegebene Noradrenalin wurde nach einer

Modifikation<sup>9</sup> der Trihydroxyindolmethode fluorimetrisch bestimmt.

Bei Perfusion mit Tyrodelösung betrug die Frequenz  $133 \pm 6$  Kontraktionen/min und der Koronardurchfluss  $32 \pm 3$  ml/min ( $\bar{x} \pm s_x$ ;  $n = 10$ ). Tyramin (5  $\mu$ 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  $36 \pm 2$  ng/min ( $n = 12$ ) gestiegen (Figur 1). Auch 3 min nach Beendigung der Tyramin-Infusion war die Noradrenalin-Abgabe noch deutlich erhöht.

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

<sup>1</sup> Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

<sup>2</sup> R. LINDMAR und E. MUSCHOLL, Arch. exp. Path. Pharmak. 242, 214 (1961).

<sup>3</sup> W. W. DOUGLAS, Pharmac. Rev. 18, 471 (1966).

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

<sup>5</sup> H. J. SCHÜMANN und E. WEIGMANN, Arch. exp. Path. Pharmak. 240, 275 (1960).

<sup>6</sup> H. J. SCHÜMANN und A. PHILIPPU, Arch. exp. Path. Pharmak. 241, 273 (1961).

<sup>7</sup> R. P. RUBIN und S. D. JAANUS, Arch. Pharmak. exp. Path. 254, 125 (1966).

<sup>8</sup> K. LÖFFELHOLZ, Arch. Pharmak. exp. Path. 258, 108 (1967).

<sup>9</sup> R. LINDMAR und E. MUSCHOLL, Arch. exp. Path. Pharmak. 249, 529 (1965).

Kontraktionsamplitude, der Frequenz und der Noradrenalin-Abgabe traten hierbei schon in den ersten 2 min auf und fielen während der Infusion ab. In 3 Versuchen stieg die Kontraktionsamplitude maximal um  $37 \pm 7\%$ , die Frequenz um  $54 \pm 15\%$  und der Durchfluss sank um  $28 \pm 2\%$ . Figur 1 zeigt, dass die Noradrenalin-Abgabe durch DMPP auf die ersten 2 min beschränkt ist, wobei etwa so viel Noradrenalin abgegeben wird ( $610 \pm 69 \mu\text{g}$ ), wie durch die 15 min dauernde Tyramin-Infusion ( $515 \pm 40 \mu\text{g}$ ). Die Tyramin-Konzentration von  $5 \mu\text{g}/\text{ml}$  bewirkt bereits eine für diese Substanz maximale Noradrenalin-Freisetzung<sup>10</sup>. Eine Erklärung dafür, dass DMPP und Acetylcholin<sup>8</sup> nur zu Beginn ihrer Einwirkung Noradrenalin freisetzen, könnten elektrophysiologische

Befunde vom Ganglion cervicale superius der Katze bilden<sup>11</sup>, wonach nikotinartig wirkende Substanzen eine initiale, nur kurz dauernde Depolarisation verursachten.

In einer Reihe weiterer Versuche wurde die  $\text{Ca}^{++}$ -Abhängigkeit der Noradrenalin-Freisetzung durch Tyramin und DMPP geprüft. Tyramin ( $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) bzw. DMPP ( $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) wurden in 3 aufeinanderfolgenden Effekten der Tyrodelösung zugesetzt, Tyramin für jeweils 6 min, DMPP für 2 min. Nach dem ersten Effekt wurde der  $\text{Ca}^{++}$ -Gehalt der Tyrodelösung von  $3,6$  auf  $0,2 \text{ mMq}/\text{l}$  herabgesetzt und nach dem 2. Effekt wieder auf den Ausgangswert erhöht. Nach Veränderung des  $\text{Ca}^{++}$ -Gehalts wurde stets 15 min bis zum Beginn des nächsten Effekts gewartet. Wegen des verminderten  $\text{Ca}^{++}$ -Gehalts kontrahierten sich von 6 Herzen 2 nicht mehr, während es bei 4 Herzen zu einer Abnahme der Kontraktionsamplitude um  $89 \pm 4\%$  und der Frequenz um  $14 \pm 8\%$  kam. Der Durchfluss veränderte sich nicht signifikant. Figur 2 zeigt, dass die Noradrenalin-Abgabe durch Tyramin während einer Periode mit stark vermindertem  $\text{Ca}^{++}$ -Gehalt (2. Effekt) gegenüber der Noradrenalin-Abgabe bei unverändertem  $\text{Ca}^{++}$ -Gehalt (1. und 3. Effekt) nicht herabgesetzt ist. Dagegen ist die Noradrenalin-Abgabe durch DMPP bei vermindertem  $\text{Ca}^{++}$ -Gehalt vollständig gehemmt.

Im Gegensatz zur Wirkung von Tyramin ist die von DMPP ebenso an die Anwesenheit von  $\text{Ca}^{++}$  geknüpft, wie dies früher für den Effekt von Acetylcholin<sup>8</sup> und sympathischer Nervenreizung<sup>12</sup> gezeigt wurde. Für den Bereich der sympathischen Nervenfaser fügen sich diese Befunde gut in die eingangs erwähnten Vorstellungen über den Mechanismus nikotinartiger und indirekt sympathomimetisch wirkender Substanzen ein.

**Summary.** On the perfused rabbit heart a constant infusion of tyramine released noradrenaline continuously and independently of the external  $\text{Ca}^{++}$  concentration. In contrast, noradrenaline release by DMPP was only transient and required the presence of  $\text{Ca}^{++}$ .

R. LINDMAR, K. LÖFFELHOLZ  
und E. MUSCHOLL

Pharmakologisches Institut der Universität Mainz  
(Deutschland), 5. Juni 1967.

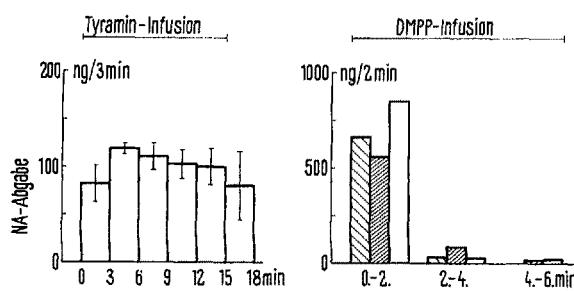


Fig. 1. Zeitlicher Verlauf der Abgabe von Noradrenalin (NA) aus dem perfundierten Kaninchenherzen während einer kontinuierlichen Tyramin- bzw. DMPP-Infusion. Tyramin  $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ , Mittelwerte aus 3 Versuchen  $\pm \text{S.E.}$  DMPP 3 Einzelversuche,  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  (grob und fein schraffierte Säulen),  $20 \mu\text{g}/\text{ml}$  (offene Säule). Ruheabgabe von NA  $2,2 \text{ ng}/\text{min}$ . Einzelheiten siehe Text.

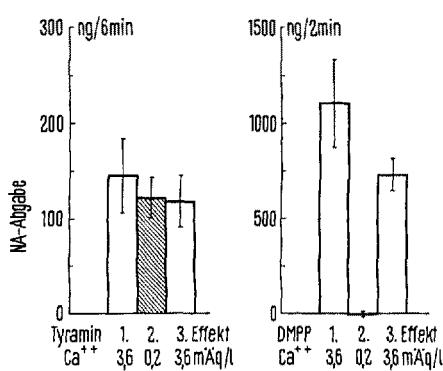


Fig. 2. Abgabe von Noradrenalin (NA) durch Tyramin- bzw. DMPP-Infusion bei verminderter  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration. Tyramin  $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ , DMPP  $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ , Mittelwerte aus 3 Versuchen  $\pm \text{S.E.}$  Einzelheiten siehe Text.

<sup>10</sup> R. LINDMAR, E. MUSCHOLL und E. SPRENGER, Arch. Pharmak. exp. Path. 256, 1 (1967).

<sup>11</sup> C. TAKESHIGE und R. L. VOLLE, Br. J. Pharmac. Chemother. 23, 80 (1964).

<sup>12</sup> S. HUKOVIC und E. MUSCHOLL, Arch. exp. Path. Pharmak. 244, 81 (1962).

### Plasma Levels and Renal Excretion of Unchanged Methopholine<sup>1</sup> in Man

Recent pharmacological studies by BESENDORF et al.<sup>2</sup> and by BROSSI et al.<sup>3</sup> on a new synthetic analgesic<sup>2</sup> with a papaverine structure, 1-(*p*-chlorophenethyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroxquinoline (= methopholine), showed the efficacy of its analgesic and spasmolytic action, devoid of the typical phenomena of addiction<sup>4,5</sup> of natural alkaloids. Informa-

tion on the pharmacokinetics of methopholine in man is, however, scanty. No extensive data are available on the plasmatic and urinary levels of the drug, although a few data on its excretion and metabolites in man and rabbit have been reported<sup>6,7</sup>. Here the results are reported of determinations of plasma and urinary contents evaluated in man after administration of methopholine.

**Material and methods.** Sixteen apparently healthy volunteers (age 20–50) were used in this investigation, with three modes of administration: treatment A, a