

mg/kg) administrés par voie intraveineuse n'altèrent ni la vitesse de récupération, ni l'intensité de la chute initiale de la tension artérielle.

La phentolamine, α -adrenolytique, n'empêche nullement l'action des analgésiques vis-à-vis de la vitesse de récupération de la tension artérielle (Tableau II).

Nous sommes apparemment donc en présence d'une action propre des analgésiques non narcotiques, indépendante d'une stimulation de la surrénale et qui n'est pas partagée par d'autres drogues, fréquemment invoquées, comme la morphine, la cyproheptadine, l'hydrocortisone et la dexaméthasone.

La plus puissante des drogues s'est révélée l'Indomethacine, suivie de l'acide acétyl-salicylique et de la phénylbutazone, ce qui correspond aux résultats de COLLIER et SHORLEY⁹ qui étudièrent la broncho constriction chez le cobaye et partiellement à ceux de NORTHOVER et SUBRAMANIAN¹⁰ qui étudièrent l'hypotension due à la kallidrine chez le chien.

Nos résultats ne permettent pas de conclure sur le mécanisme du phénomène observé, mais nous croyons pouvoir écarter une importante participation de la surrénale: le blocage des α -récepteurs par la phentolamine n'empêche nullement l'action préventive des analgésiques et d'autre part, cette action se poursuit pendant plus de

60 min, ce qui serait assez difficile à comprendre s'il s'agissait d'une simple libération d'adrénaline provoquée par les drogues en question.

Summary. Hypotension, induced by intravenous injections of bradykinin in the rabbit, was studied after non-toxic doses of non-narcotic analgesics and other drugs. Non-narcotic analgesics accelerated the speed of return to 50% normal blood pressure, whereas morphine, cyproheptadine, dexamethasone and hydrocortisone had no effect. Phentolamine-treated animals reacted similarly. This acceleration appears to be due to a specific antagonism of the non-narcotic analgesics and not to a liberation of adrenalin.

B. VARGAFTIG

*Laboratoires Endopancrine, Eragny-sur-Epte
(Oise, France), le 10 novembre 1965.*

⁹ H. O. J. COLLIER et P. G. SHORLEY, Brit. J. Pharmac. 15, 601 (1960).

¹⁰ B. J. NORTHOVER et G. SUBRAMANIAN, Brit. J. Pharmac. 17, 107 (1961).

Zur Wirkung des Calciums auf die Myofibrillen-ATPase des Herzmuskels

Die Myofibrillen-ATPase des *Skelettmuskels* wird – ebenso wie die Spannungsentwicklung von Faserpräparaten – durch den «Erschlaffungsfaktor» oder durch EDTA gehemmt. Diese Hemmung kann durch Calcium aufgehoben werden (MARSH¹, BENDAL², BRIGGS und PORTZEHL³ u.a.). Die Myofibrillen-ATPase aus *Herzmuskel* wird dagegen nach Untersuchungen von FINKEL und GERGERLY⁴ durch entsprechende EDTA-Konzentrationen nicht gehemmt. Die Autoren folgerten hieraus, dass ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Erschlaffungsmechanismus des Herz- und Skelettmuskels bestehen müsse. PARKER und BERGER⁵ fanden im Gegensatz hierzu, dass die Erschlaffungsfaktorsysteme von Herz- und Skelettmuskeln austauschbar sind und dass die Mg^{++} -aktivierte Myofibrillen-ATPase aus Herz- und Skelettmuskel sowohl durch den Erschlaffungsfaktor als auch durch EDTA gehemmt wird. Da Calcium-Ionen aber nur die Myofibrillen-ATPase der Skelettmuskulatur und nicht die der Herzmuskulatur reaktivierten, nehmen diese Autoren an, dass nur dem Erschlaffungsfaktorsystem von Herzmuskel und Skelettmuskel der gleiche Mechanismus zugrunde liegt, während die Calcium-Ionen verschiedene Funktionen ausüben. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen dagegen, dass auch die durch EDTA gehemmte Myofibrillen-ATPase des Herzmuskels durch Calcium unter bestimmten Bedingungen vollständig reaktiviert werden kann.

Frische Hundeherzen wurden im Kühlraum bei 0–4°C aufgearbeitet. Nach Entfernung des Fett- und Bindegewebes und Zerkleinerung mit der Schere wurde mit dem 3fachen Volumen 0,1 M Trispuffer pH 7,4 2 min im Starmix homogenisiert und das Homogenat 20 min bei 600 g abzentrifugiert. Die obere lockere Schicht des Niederschlages, die die Myofibrillen enthält, wurde in 0,1 M

Trispuffer suspendiert und zur Entfernung der groben Anteile durch zweischichtige Gaze gepresst; in gleicher Weise wurde noch 5–6mal gewaschen. Die so erhaltene Myofibrillensuspension wurde mit dem gleichen Volumen Glycerin versetzt und 2 Tage bei 4°C stehengelassen. Danach wurden die Myofibrillen abzentrifugiert und erneut mit Trispuffer und Glycerin zu gleichen Volumenanteilen suspendiert und im Tiefkühlschrank bei –20°C aufgehoben. Vor Gebrauch wurde das Glycerin durch 3-maliges Waschen entfernt und die Myofibrillen in Trispuffer suspendiert.

Die Bestimmung der ATPase-Aktivität erfolgte durch 30 min lange Inkubation bei 25°C in einem Medium von 5 mM Mg^{++} , 3 mM ATP, 50 mM KCl, 2,5 mM K-Oxalat, 50 mM Trispuffer pH 7,0 bzw. 7,4 unter Zusatz der jeweils angegebenen Mengen von EDTA und Ca^{++} .

In der Figur ist die Hemmung der Mg^{++} -aktivierten Myofibrillen-ATPase durch EDTA und ihre Reaktivierung durch ansteigende Ca^{++} -Konzentrationen dargestellt. Bei einem Inkubationsmedium von pH 7,0 wurden 3 verschiedene EDTA-Konzentrationen verwendet: 2 mM EDTA hemmen die Myofibrillen-ATPase über 100%, 1 mM EDTA fast 90% und 0,5 mM EDTA etwa 65%. In Ansätzen mit der niedrigsten EDTA-Konzentration (0,5 mM), in denen eine halbmaximale Hemmung der Myofibrillen-ATPase nur wenig überschritten wird, findet eine vollständige Reaktivierung durch Calciumzugabe statt. Bei der doppelten EDTA-Konzentration (1 mM),

¹ B. B. MARSH, Biochim. biophys. Acta 9, 247 (1952).

² J. R. BENDAL, Nature 172, 586 (1953).

³ F. N. BRIGGS and H. PORTZEHL, Biochim. biophys. Acta 24, 482 (1957).

⁴ R. M. FINKEL and J. GERGERLY, J. biol. Chem. 236, 1458 (1961).

⁵ C. J. PARKER and C. K. BERGER, Biochim. biophys. Acta 74, 730 (1963).

die die Myofibrillen-ATPase fast vollständig (90%) hemmt, findet mit zunehmender Calciumkonzentration nur eine teilweise Reaktivierung statt, die bei 1 mM – einer zu EDTA äquimolaren Konzentration – ihr Maximum erreicht. Die durch 2 mM EDTA gehemmte Myofibrillen-ATPase wird in dem von uns untersuchten Bereich bis 5 mM Calcium nicht reaktiviert; der Zusatz einer der EDTA-Konzentration äquimolaren Calciumkonzentration (2 mM) ist im Gegensatz zu den vorangehenden Versuchen mit 1 mM EDTA wirkungslos.

In weiteren Versuchen haben wir ein Inkubationsmedium von pH 7,4 verwendet. Dabei konnten wir feststellen, dass eine EDTA-Konzentration von 2 mM, die an Myofibrillen-ATPase bei pH 7,0 eine 100%ige Hemmung verursachte, wesentlich schwächer wirksam ist. Die um etwa 60% gehemmte Aktivität liess sich nun ebenso gut reaktivieren wie diejenige, die bei pH 7,0 durch Zusatz von 0,5 mM EDTA um etwa 65% gehemmt war. Unter diesen Bedingungen ist also auch in Anwesenheit von 2 mM EDTA eine vollständige Reaktivierung durch eine äquimolare Ca-Konzentration möglich.

PARKER und BERGER⁵ fanden, dass durch 2 mM Ca⁺⁺ keine Reaktivierung möglich ist, wenn die Myofibrillen-

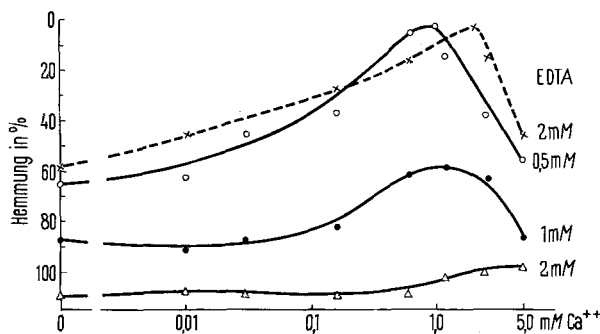
ATPase durch 1 mM oder 2 mM EDTA gehemmt wird (5 mM ATP, pH 7,0). Wir können diesen Befund bestätigen, fanden aber dann eine vollständige Reaktivierung durch Ca⁺⁺, wenn die Myofibrillen-ATPase durch 0,5 mM EDTA (3 mM ATP, pH 7,0) oder durch 2,0 mM EDTA (3 mM ATP, pH 7,4) um etwa 60% gehemmt wird. Die von PARKER und BERGER⁵ aufgrund ihrer Befunde entwickelte Vorstellung, dass zwischen der Myofibrillen-ATPase des Herz- und Skelettmuskels ein grundsätzlicher Unterschied besteht, lässt sich somit nach unseren Untersuchungen nicht aufrecht erhalten.

Unsere Befunde stehen im Einklang mit der Beobachtung von BRIGGS und HANNAH⁶, wonach die Spannungsentwicklung glycerinextrahierter Muskelfasern des Hundeherzens durch 2 mM EDTA um etwa 50% gehemmt und nach Zugabe von 2 mM Ca⁺⁺ vollständig wiederhergestellt wird. BRIGGS und HANNAH⁶ folgerten im Zusammenhang mit den Befunden von PARKER und BERGER⁵, dass die Myofibrillen-ATPase des Herzmuskels kein repräsentatives Modell für Untersuchungen des Erschlaffungs- und Kontraktionsmechanismus sei. Unsere Untersuchungen zeigen dagegen eine deutliche Analogie.

Summary. The inhibition of cardiac myofibrillar ATPase activity by EDTA can be completely reversed by Ca⁺⁺ under certain experimental conditions. This shows that there is no fundamental difference between the reaction of cardiac myofibrillar ATPase and the tension development of glycerinated cardiac fibres, as was supposed by BRIGGS and HANNAH⁶ on account of the results of PARKER and BERGER⁵.

H. DRANSFELD und H. BERGER

Pharmakologisches Institut der Universität
Düsseldorf (Deutschland), 25. Oktober 1965.



Myofibrillen-ATPase aus Herzmuskel des Hundes. Einfluss von Ca⁺⁺ auf die durch EDTA (0,5–2 mM) verursachte Hemmung. Inkubation bei pH 7,0 (ausgezogene Linie) bzw. pH 7,4 (gestrichelte Linie).

⁶ A. H. BRIGGS and B. C. HANNAH, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 117, 684 (1964).

Elektroretinogramm und retinale Impulsaktivität in Hypothermie

Elektroretinogramm (ERG) und Impulsaktivität des N. opticus reagieren bei Eingriffen in den Netzhautstoffwechsel unterschiedlich. So zeigt sich bei Druckischämie der Katzenretina, dass das ERG langsamer verschwindet und restituiert wird als die Opticusaktivität¹. In analoger Weise findet man beim Menschen, dass die Helligkeitsempfindung bei retinaler Ischämie rascher verschwindet und wiederkehrt als das ERG². In der vorliegenden Arbeit wurde der Netzhautstoffwechsel durch Hypothermie beeinflusst, um zu untersuchen, ob davon die elektrischen Antworten unterschiedlich oder in gleicher Weise betroffen werden.

8 mit Äther und Pentothal-Na narkotisierte und durch Flaxedil immobilisierte Katzen wurden mittels eines von kaltem Wasser (8–9°C) durchströmten Metallkühlers und

durch Auflegen eines Eisbeutels bis auf Kerntemperaturen von 20–22°C abgekühlt. Bei der Wiedererwärmung wurde der Metallkühler mit warmem Wasser (45°C) durchströmt und das Präparat zusätzlich mit Infrarot bestrahlt. Der Zeitbedarf der Kühlung bis zu Werten nahe 20°C betrug ca. 4, der der Wiedererwärmung bis auf 36–37°C ca. 3 h. Nur eine von 8 Katzen starb bei einer Kerntemperatur von 21,5°C an einem Herzstillstand. In allen anderen Versuchen waren die Hypothermie-Effekte reversibel. Die Kerntemperatur wurde im Ösophagus-eingang mit einem Thermoelement fortlaufend gemessen. Vom intrakraniell verlaufenden Teil des N. opticus – nach

¹ H. BORNSCHNEIN, *Z. Biol.* 110, 210 (1958).

² J. BÖCK, H. BORNSCHNEIN und K. HOMMER, *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthalm.* 167, 276 (1964).