Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 22 (1966)

Artikel: Verteilung und Metabolismus von curarisierenden Substanzen

Autor: Lüthi, Ursula

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307662

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 20.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

DK: 615.785.3

Pharmakologisches Institut der Universität Zürich

Verteilung und Metabolismus von curarisierenden Substanzen

URSULA LÜTHI

Zur Untersuchung der Verteilung und des Metabolismus curarisierender quaternärer Ammoniumbasen im tierischen Organismus wurden einige typische Repräsentanten einerseits des rein curarisierenden, anderseits des depolarisierenden Typus mit ^{14}C markiert:

a) Vom depolarisierenden Typus

^{14}C-Hexamethonium (spezifische Aktivität 53,5 mC/mM = 117,2 μC/mg). – Die Verbindung wurde erhalten durch stufenweise Methylisierung des Hexamethylendiamins mit ^{14}C-Paraformaldehyd zunächst zum Bis-N-dimethylhexamethylendiamin.

$$NH_2(CH_2)_6NH_2 + 4H^{14}CHO + 4HCOOH \rightarrow (^{14}CH_3)_2N(CH_2)_6N(^{14}CH_3)_2 + 4CO_2 + 4H_2O,$$

anschließend mit ^{14}C-Methyljodid zum Hexamethonium:

$$(^{14}CH_3)_2N(CH_2)_6N(^{14}CH_3)_2 + 2^{14}CH_3J \rightarrow (^{14}CH_3)_3N^{\oplus}(CH_2)_6N^{\oplus}(^{14}CH_3)_3 + 2J^-.$$

b) Vom depolarisierenden curarisierenden Typus

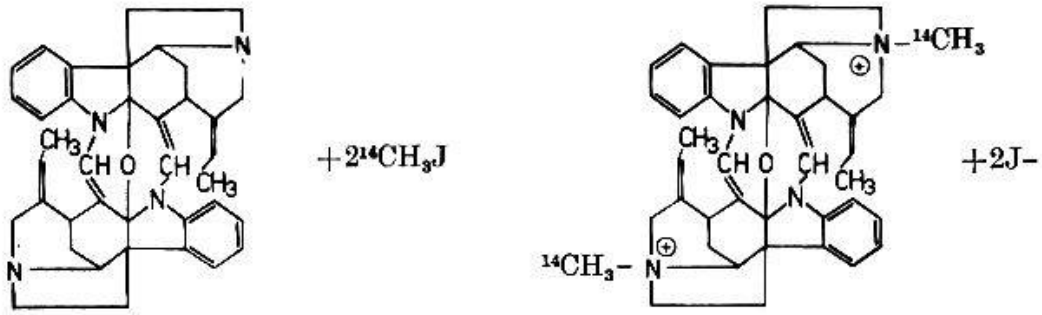
^{14}C-Decamethonium (spezifische Aktivität 66,3 mC/mM = 129,5 μC/mg). – Die Synthese erfolgte analog wie beim Hexamethonium, jedoch ausgehend vom Decamethylendiamin (LÜTHI und WASER 1965).

^{14}C-Carbachol (spezifische Aktivität 30,8 mC/mM = 168,8 μC/mg). – Es wurde in folgender Weise dargestellt (LÜTHI und WASER, im Druck):

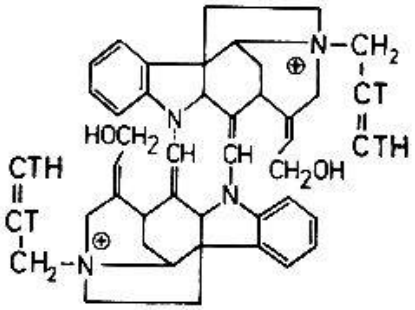
1. Umsatz von ^{14}C-Cholin mit Phosgen zum Chlorameisensäurecholinester:
   $$(CH_3)_3^{\oplus}N^{14}CH_2CH_2OH \cdot Cl + COCl_2 \rightarrow (CH_3)_3^{\oplus}N^{14}CH_2CH_2O \cdot CO \cdot Cl + Cl^-.$$
2. Umsatz des Chlorameisensäurecholinesters mit trockenem Ammoniak zum Aminoameisensäurecholinester = Carbachol:
   $$(CH_3)_3^{\oplus}N^{14}CH_2CH_2O \cdot CO \cdot Cl^- + Cl + NH_3 \rightarrow (CH_3)_3^{\oplus}N^{14}CH_2CH_2O \cdot CO \cdot NH_2 + Cl^- + HCl.$$

c) Vom rein curarisierenden Typus

^{14}C-Curarin C (spezifische Aktivität 19 mC/mM = 33 μC/mg) dargestellt durch Methylierung der Nor-Base mit ^{14}C-Methyljodid (WASER und LÜTHI 1957):



^{3}*H-Diallyl-nor-toxiferin* = *Alloferin* (spezifische Aktivität 787 mC/mM = 1,065 μC/mg) wurde uns in freundlicher Weise von Herrn Dr. Würsch (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel) zur Verfügung gestellt:



Die sehr hohen spezifischen Aktivitäten waren notwendig, um Überdosierungen dieser hochtoxischen Drogen zu vermeiden. (Eine Arbeit über Verteilung und Metabolismus von ^{3}H-Alloferin im Katzenorganismus wird demnächst von Waser und Lüthi publiziert.)

Diese Stoffe wurden in Dosen von ca. 200 μg/kg i.v. an 8–10 Katzen pro Pharmakon verabreicht. Atmung, Blutdruck, Muskel- und Nickhautkontraktionen wurden laufend registriert, Blutproben und Ausatmungsluft in bestimmten Zeitintervallen, Gewebeproben, Urin und Galle nach dem Tode entnommen.

Die Carbachol-Versuche wurden an atropinisierten Tieren durchgeführt.

Die Gewebeextraktionen erfolgten mit Lipoidlösungsmittel (Petroleumäther, Chloroform/Methanol) und mit Wasser; der Nachweis der markierten Verbindungen mit Hilfe der Papier- und Dünnschichtradiographie sowie der Hochspannungsradioelektrophorese. Für die tritium-markierte Verbindung wurde die Methode der Fluorographie (Lüthi und Waser 1965) verwendet.

Ergebnisse

Ein eigentlicher Abbau dieser Stoffe, mit Ausnahme einer geringen Esterspaltung beim Carbachol scheint *nicht* stattzufinden. Die N-Methylgruppen haften sehr stark am Stickstoff. Nicht-markierte Metaboliten hätten wir

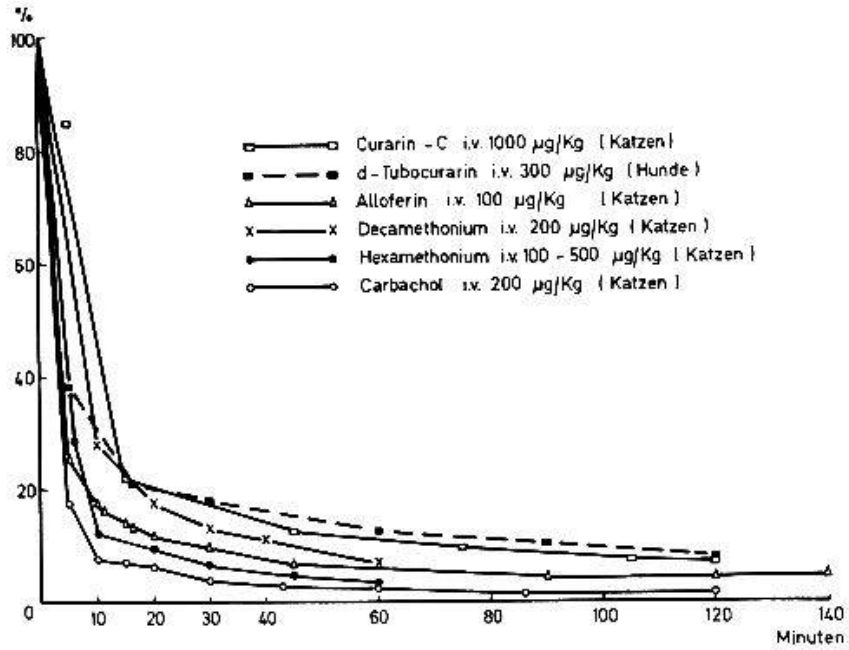


Abb. 1. Verteilung von Curarestoffen im Blut.

allerdings mit unseren Methoden nicht nachweisen können. Parallele biologische Bestimmungen beim ^{14}C-Curarin C (WASER u. Mitarb. 1953) zeigten jedoch, daß Curarin im Katzenorganismus nicht metabolisiert wird. Ebensowenig konnten McISAAC (1962) in der Katze und R. LEVINE (1960) in der Maus einen biologischen Abbau von Hexamethonium feststellen. Auch COHEN u. Mitarb. (1965) basieren ihre eingehende Arbeit über die Verteilung und das Schicksal des d-Tubocurarins im Hundeorganismus auf die Annahme, daß ein Metabolismus dieser Substanz nicht stattfindet.

Die *Esterspaltung des Carbachols* ist insofern erstaunlich, als der Carbaminsäureester als stabiles von den Cholinesterasen nicht spaltbares Analogon zum Acetylcholin betrachtet wurde (LÜTHI und WASER, im Druck). Radioaktives Cholin wurde vor allem im Blutplasma, in den abzentrifugierten Blutzellelementen und im peripheren Nervengewebe gefunden.

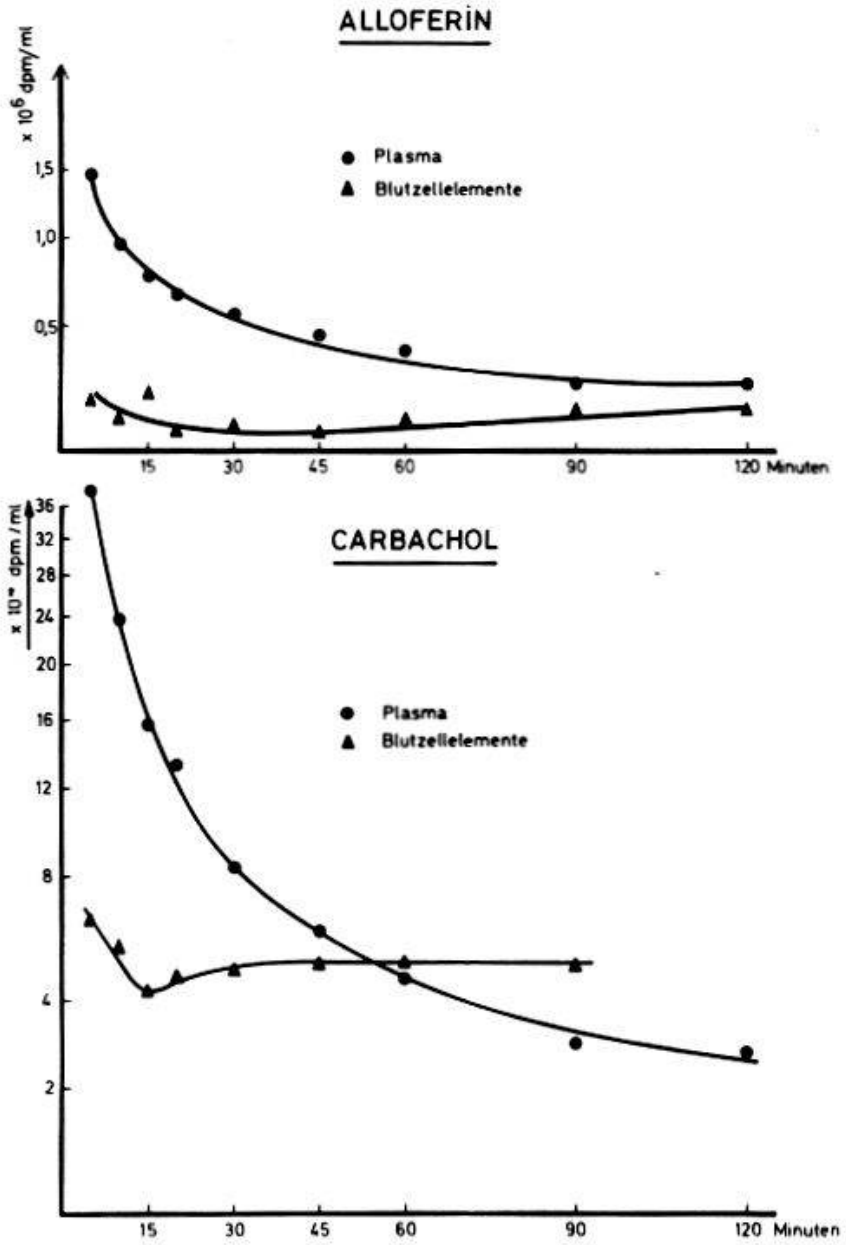


Abb. 2. Konzentrationsverlauf von Curarestoffen im Blut von Katzen nach i.v. Verabreichung.

Der Verlauf der Verteilungskurven war bei sämtlichen Stoffen sehr ähnlich, hingegen bestand ein auffallender Unterschied in den *Verteilungsgeschwindigkeiten*. Die depolarisierenden Stoffe verschwinden rascher aus der *Blutbahn* (Abb. 1), sie werden rascher von den *Blutzellelementen* aufgenommen als die nur curarisierenden Stoffe (Abb. 2), wobei Versuche mit Carbachol zeigten, daß sich die Radioaktivität zuerst vorwiegend an den Zellmembranen, zu späteren Zeiten im Hämolysat der Erythrocyten befindet.

Die depolarisierenden Stoffe werden auch schneller durch die *Nieren* ausgeschieden (Abb. 3). Bei fast allen inneren Organen (Herz, Milz, Lunge, Leber, Niere) wurde bei sämtlichen Stoffen ein doppelphasiger Konzentrationsverlauf beobachtet: ein erster Anstieg, dann ein Abfall auf ein Minimum, ein erneuter stärkerer Anstieg bis zu einem zweiten Maximum mit anschliessendem Abfall. Ein Vergleich zwischen den Zeitpunkten des ersten Minimums zeigt, daß dieses Minimum bei den depolarisierenden Stoffen zu früheren Zeitpunkten auftritt als bei den curarisierenden Stoffen (beim Decametho-

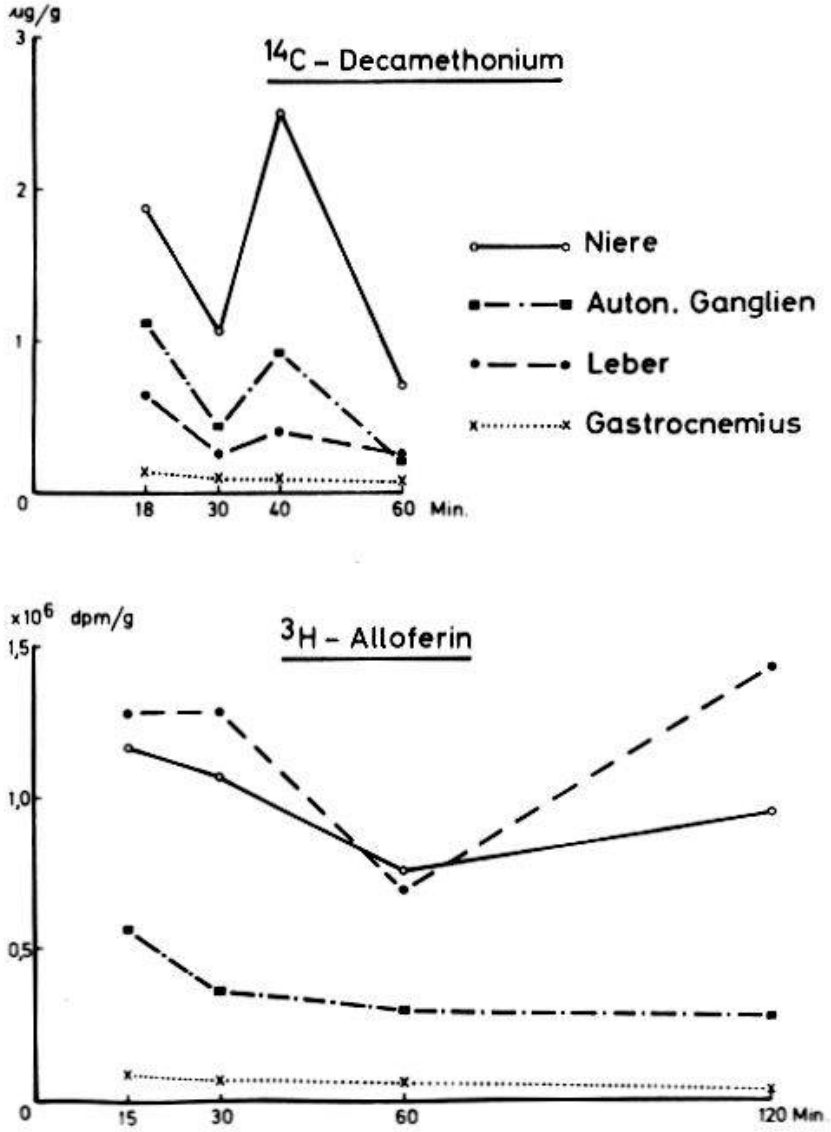


Abb. 3. Radioaktivität im Gewebe von ^{14}C-Decamethonium und ^{3}H-Alloferin.

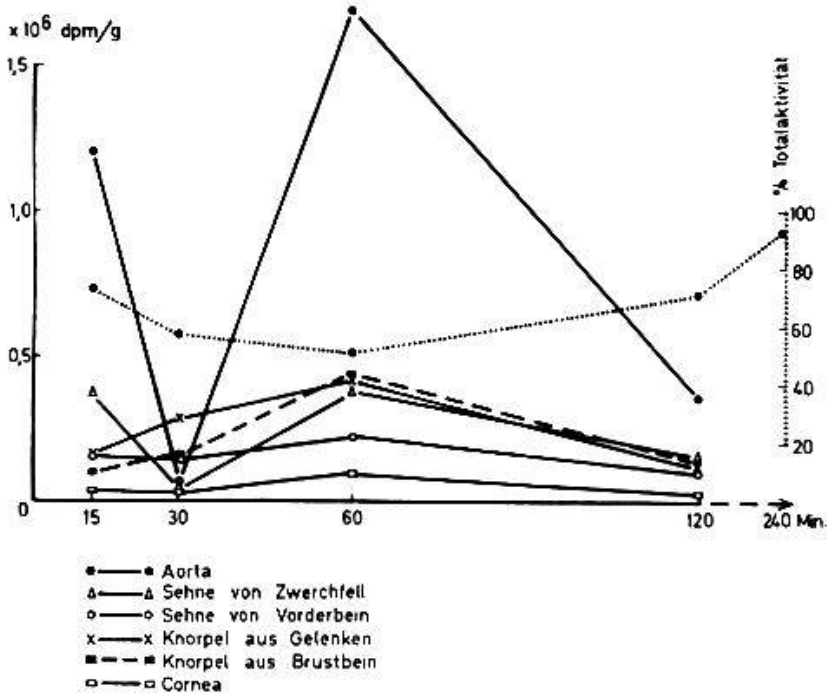


Abb. 4. ^{3}H-Konzentration im Katzengewebe nach i.v. Verabreichung von 100 μg/kg ^{3}H-Alloferin.

nium nach 30, beim Carbachol nach 45, beim Alloferin erst nach 60 min). Im Zeitpunkt dieses Konzentrationsminimums wurde beim Alloferin ein Konzentrationsmaximum in sämtlichen mucopolysaccharidhaltigen Geweben beobachtet (Abb. 4). In den Versuchen mit depolarisierenden Stoffen wurden mucopolysaccharidhaltige Gewebe leider nicht untersucht, dennoch wurde etwas Analoges wie beim Alloferin festgestellt: zum Zeitpunkt der Konzentrationsminima in sämtlichen inneren Organen trat stets ein Defizit im Total der wiedergefundenen Prozente im gesamten Katzenorganismus auf (gestrichelte Kurve in Abb. 4). Zur Berechnung des Isotopentotals wurden Knorpel, Sehnen, Gefäßwände außer Acht gelassen, da keine Werte für deren prozentualen Gewichtsanteil bestehen. Sehr wahrscheinlich gehen die *quaternären Ammoniumbasen vorübergehend Bindungen mit sauren Mucopolysacchariden* ein, und zwar die depolarisierenden Stoffe zu einem früheren Zeitpunkt als die echten Curarestoffe.

Bei sämtlichen Stoffen fällt die relativ hohe Isotopenkonzentration im *peripheren Nervengewebe* auf (autonome Ganglien, Ischiadicus) gegenüber der stets sehr geringen Konzentration im *quergestreiften Muskel*, an welchem die pharmakologische Hauptwirkung stattfindet (vgl. Abb. 3).

Im *Gehirn* findet man von sämtlichen Verbindungen nur Spuren, was wohl auf den erschwerten Transport von quaternären Ammoniumbasen durch die Blut/Liquor-Schranke zurückzuführen ist (Levine 1959, 1960).

Der auffallendste Unterschied zwischen den beiden Stoffgruppen wurde in den *Ausscheidungskurven im Urin* (Abb. 5) beobachtet: Eine normale steigende Ausscheidungskurve zeigt das Alloferin: nach 60 min sind 22%, nach 4 Std. 50% des Stoffes im Blasenurin ausgeschieden. Bei den depo-

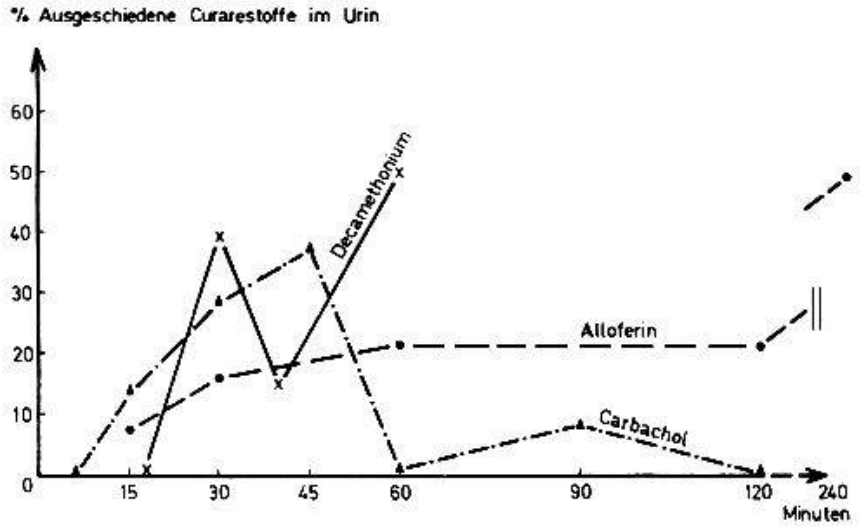


Abb. 5. Ausscheidung im Urin von Decamethonium, Alloferin und Carbachol.

larisierenden Stoffen findet wohl eine raschere Ausscheidung statt: nach 30 min sind bereits 28% Carbachol bzw. 38% Decamethonium im Urin zu finden, dann aber verschwindet ein Teil der ausgeschiedenen Radioaktivität. Es findet also *eine Rückresorption der polarisierenden Stoffe durch die Blasenwand in das Blut* statt. Wir konnten dies auch zeigen, indem wir radioaktives Carbachol bei 4 Katzen direkt in die Blase verabreichten (LÜTHI und WASER, im Druck).

Nach einiger Zeit tritt Carbachol durch die Blasenwand und wird vom Blut in sämtliche Organe wie nach i.v. Verabreichung verteilt. Diese Rückresorption der depolarisierenden Stoffe scheint im Zusammenhang mit der *Konzentration von anorganischem Phosphat* im Blasenurin zu stehen. Beim Decamethonium und Carbachol fanden wir eine solche Korrelation (Abb. 6): jedes Mal, wenn die Phosphat Konzentration steigt, fällt die Konzentration

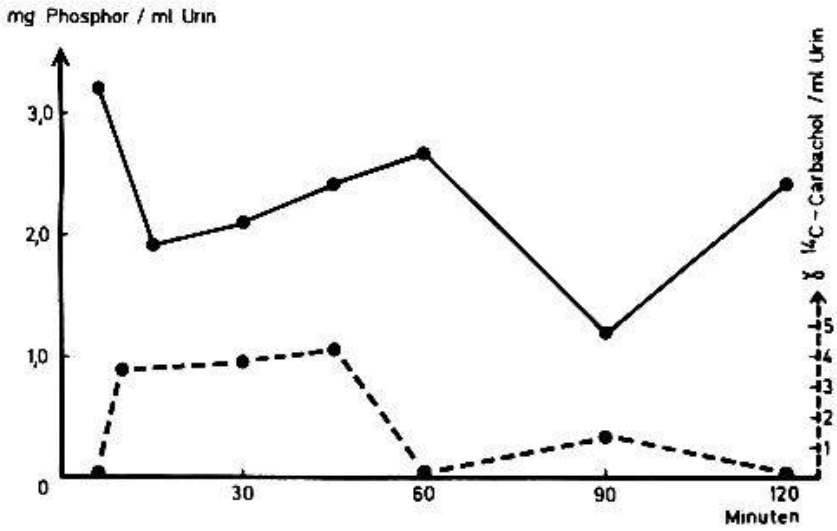


Abb. 6. Konzentration von anorganischem Phosphat und ^{14}C-Carbachol im Urin nach i.v. Verabreichung von ^{14}C-Carbachol (200 μg/kg) an Katzen.

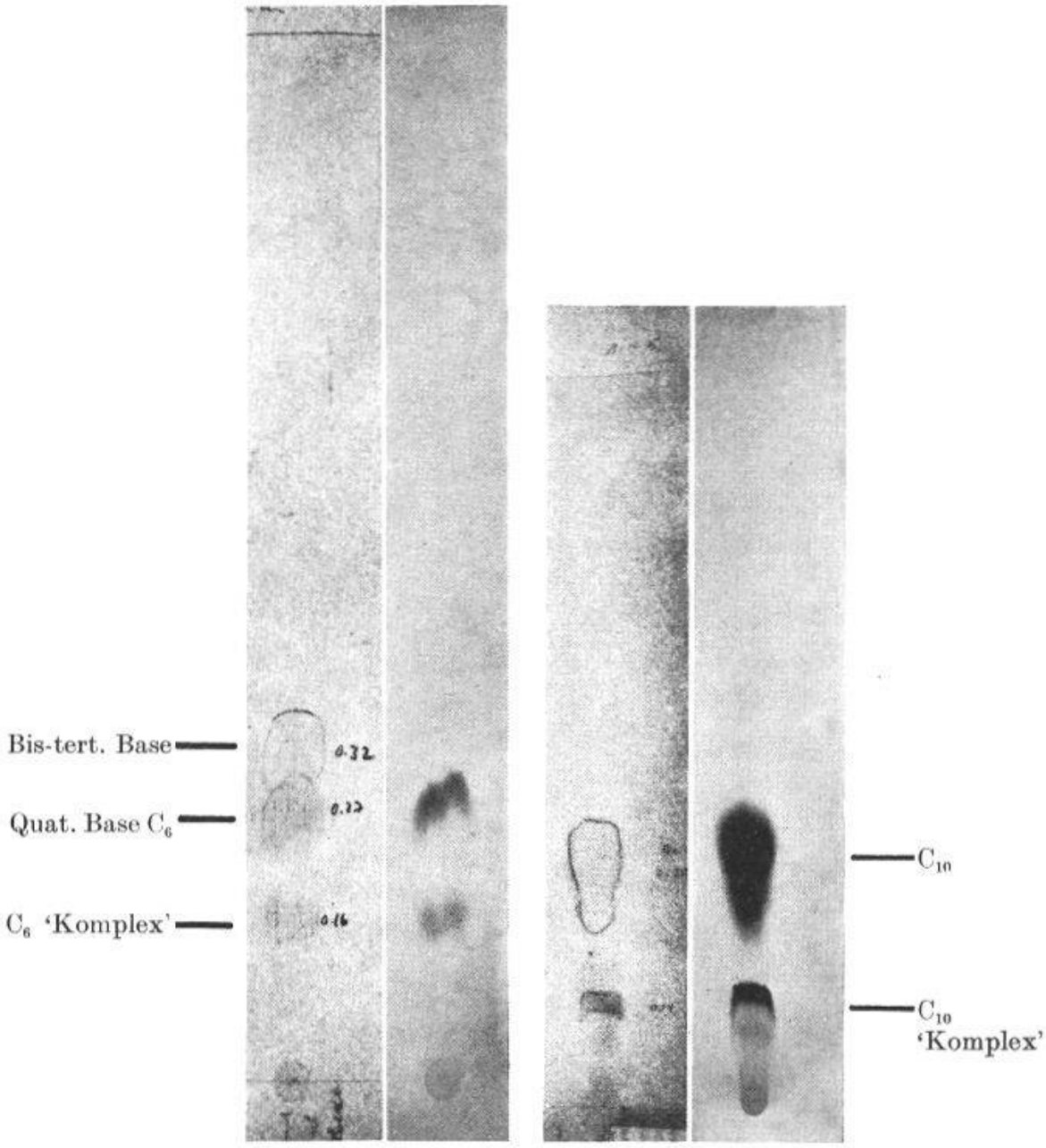


Abb. 7. – Links: Chromatogramm und Autoradiogramm eines wässerigen Blutzellextraktes (Katze) 30 min nach i.v. Verabreichung von ^{14}C-Hexamethonium (200 μg/kg). – Rechts: Chromatogramm und Autoradiogramm von 0,01 ml Urin (Katze) 30 min nach i.v. Verabreichung von ^{14}C-Decamethonium (150 μg/kg). – Schleicher Schüll 2043 bm Papier, aufsteigend chromatographiert mit n-Butanol/Alkohol/Wasser/Eisessig = 8/4/3/1.

der quaternären Ammoniumbase. Beim Alloferin wurde ein solcher Zusammenhang nicht beobachtet. Sehr wahrscheinlich werden die quaternären Ammoniumbasen des depolarisierenden Typus als *Phosphat-«Komplexe»* durch die Blasenwand und die Zellmembranen transportiert. Tatsächlich konnten wir mit Hilfe der Neutronenaktivierung von Papierchromatogrammen größere Mengen phosphorhaltiger Decamethonium- und Hexamethonium-«Komplexe» im Urin, den Blutzellen, in den Nieren und Nebennieren, spurenweise in den meisten Geweben nachweisen (Abb. 7). Die

«Komplexe» spalten bei saurer Behandlung die unveränderte Base ab. Entsprechende Alloferin-«Komplexe» wurden weder im Urin noch in den Geweben beobachtet.

In den Geweben, in welchen solche Phosphat-«Komplexe» nachgewiesen wurden, zeigte sich auch regelmäßig im Petroleumätherauszug eine vermehrte Menge radioaktiver Base.

Schon einfache Mischungsversuche im Reagensglas zeigen, daß Decamethonium, Hexamethonium und Carbachol mit anorganischem Phosphat bei neutralem und alkalischem pH Verbindungen eingehen, welche auf dem Chromatogramm verschieden schnell wandern. Sie lassen sich sowohl mit Dragendorff-Reagens, welches spezifisch für quaternäre Ammoniumbasen ist, als auch mit Phosphorreagens (Ammoniummolybdat/Zinnchlorid) anfärben. Es bilden sich dabei neben dem Punkt für die quaternäre Base ein bis zwei weitere Punkte, deren rf-Wert demjenigen der Autoradiographien über den Decamethonium- und Hexamethonium-«Komplexen» entspricht. Außerdem erhielten wir an den gleichen Stellen Phosphor-Autoradiographien, wenn wir einer Katze einige Stunden vor der i.v. Verabreichung von unmarkiertem Hexamethonium intravenös anorganisches radioaktives Phosphat spritzten.

Auf dem *Gallenweg* werden nur die curarisierenden Stoffe ausgeschieden (beim Alloferin macht das nach 2 Std. 10% aus). Durch die *Ausatmungsluft* werden nur Spuren von Radioaktivität, bei sämtlichen Stoffen nicht mehr als 0,1% ausgeschieden.

Es scheint neben dem großen pharmakologischen Unterschied zwischen den depolarisierenden und nicht-depolarisierenden Curarestoffen auch ein chemischer Unterschied zu bestehen, insofern als die depolarisierenden Stoffe neutrale Phosphat-«Komplexe» einzugehen vermögen, mittels welcher sie rascher durch das Gewebe und die Zellmembranen transportiert werden als die echten Curarestoffe, welche nur schwer durch Zellmembranen hindurchtreten.

Zusammenfassung

Es werden Verteilungs- und Metabolismusuntersuchungen im Katzenorganismus mit ^{14}C- und ^{3}H-markierten Stoffen des a) nur curarisierenden Typus (Curarin C, Alloferin), b) des depolarisierenden Typus (Decamethonium, Hexamethonium, Carbachol) beschrieben. Die depolarisierenden Stoffe zeichnen sich durch einen schnelleren Transport durch die Zellmembranen aus. Ein eigentlicher Metabolismus findet nicht statt, mit Ausnahme einer geringen Esterspaltung beim Carbachol. Der größte Anteil an Radioaktivität findet sich stets in der Skelettmuskulatur (trotz geringer Konzentration), in den Nieren und im Urin. Die Ausscheidungskurven der beiden Verbindungstypen verlaufen verschieden. Bei den depolarisierenden Stoffen findet eine teilweise Rückresorption durch die Blasenwand statt, welche mit der Phosphatkonzentration im Urin im Zusammenhang steht.

Dieser Effekt tritt bei den nur curarisierenden Stoffen nicht auf. Durch die Galle werden nur die curarisierenden Stoffe in größerer Menge ausgeschieden. Die Ausatmungsluft enthält bei allen Stoffen nur Spuren von Radioaktivität. Sämtliche Substanzen scheinen eine vorübergehende Verbindung mit den mucopolysaccharidreichen Geweben einzugehen.

Résumé

Nous rapportons des observations sur la distribution et le métabolisme de substances a) curarisantes (curarine C, Alloférine), b) dépolarisantes (décaméthonium, hexaméthonium, carbachol), observations faites chez le chat, à l'aide de produits marqués par ^{14}C et ^{3}H. Les substances dépolarisantes se distinguent de celles de l'autre type par un passage plus rapide à travers les membranes cellulaires. Ces substances ne sont pas dégradées, à l'exception du carbachol qui est saponifié en partie. La plus grande partie de la radioactivité se retrouve dans la musculature squelettique (bien qu'à concentration moindre) dans les reins et dans l'urine. Les courbes d'élimination des deux types de produits se distinguent l'une de l'autre. Les substances dépolarisantes sont partiellement réabsorbées à travers la paroi de la vessie urinaire: cette réabsorption est en rapport avec la concentration urinaire des phosphates. Ce phénomène ne s'observe pas avec les substances purement curarisantes. Seules les substances curarisantes sont éliminées en quantité appréciable dans la bile. L'air expiré ne contient que des traces de radioactivité. De telles substances semblent se lier temporairement aux tissus riches en mucopolysaccharides.

Riassunto

Nel presente lavoro si riferisce sulle ricerche riguardanti la distribuzione ed il metabolismo nell'organismo del gatto e che furono eseguite con sostanze a) di tipo esclusivamente curarizzante (C-curarina, Alloferina), b) di tipo depolarizzante (decametonium, hexametonium, carbachol). Le sostanze depolarizzanti sono caratterizzate da un trasporto attraverso la membrana cellulare di natura più veloce. Un vero e proprio metabolismo non ha luogo, eccezion fatta di una minima scissione degli esteri del carbachol. La più gran parte della radioattività vien registrata sempre nella muscolatura striata (e ciò malgrado piccole concentrazioni), nei reni e nell'urina. Le curve di escrezione dei due tipi sono di natura diversa. Nel caso delle sostanze depolarizzanti si nota un riassorbimento parziale attraverso la parete vescicale, che è in relazione con la concentrazione dei fosfati nell'urina. Nelle sostanze esclusivamente curarizzanti non si può constatare questo effetto. Solamente le sostanze curarizzanti sono eliminate in maggiore quantità dalla bile. L'aria espirata contiene solo traccie di radioattività delle diverse sostanze. Sembra che tutte le sostanze si leghino transitoriamente coi tessuti mucopolisaccaridi.

Summary

A description is given of the distribution and metabolism of C^{14}- and H^3-marked substances in the cat of the a) solely curarising type (curarin C, Alloferin), b) depolarising type (decamethonium, hexamethonium, carbachol). The depolarising substances are characterised by a more rapid transport through cell membranes. True metabolism does not occur with the exception of a slight ester splitting with carbachol. The greatest part of the radioactivity is always found in the skeletal muscle (in spite of lower concentration), in the kidneys and in the urine. The excretion curves of the two types of compound are dissimilar. In the case of the depolarising substances there is a back-absorption through the wall of the bladder which is correlated with the phosphate concentration in the urine. This does not occur with the solely curarising substances; these are excreted in appreciable quantities through the bile. The expired air contains only traces of radioactivity with all substances. All the substances seem to combine temporarily with mucopolysaccharide-rich tissues.

1. Lüthi U. und Waser P. G.: Arch. int. Pharmacodyn. *156*, 319–347 (1965). – 2. Lüthi U. und Waser P. G.: Arch. int. Pharmacodyn. (im Druck). – 3. Waser P. G. und Lüthi U.: Arch. int. Pharmacodyn. *112*, 272–296 (1957). – 4. Lüthi U. und Waser P. G.: Nature (Lond.) *205*, 1190–1191 (1965). – 5. Waser P. G., Schmid H. und Schmid K.: Arch. int. Pharmacodyn. *96*, 386–409 (1954). – 6. McIsaac R.: J. Pharmacol. exp. Ther. *135*, 335–343 (1962). – 7. Levine R.: J. Pharmacol. exp. Ther. *129*, 296–304 (1960). – 8. Cohen E. N., Corbascio A. und Fleischli G.: J. Pharmacol. exp. Ther. *147*, 120–129 (1965). – 9. Levine R.: Nature (Lond.) *184*, 1412 (1959).

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Kredit 140 A) für die Unterstützung dieser Arbeit.

Adresse des Autors: Dr. Ursula Lüthi, Pharmakologisches Institut der Universität, Gloriastraße 32, 8006 Zürich