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)

Rubrik: Diskussion

# 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:** 02.12.2025

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

#### S. THESLEFF, Lund

I should like to congratulate Prof. WASER and Dr. LÜTHI on their beautiful results. You mentioned that the curare alkaloids have a high affinity to negatively charged mucopolysaccharides. At the neuromuscular junction a cleft of 100–200 Å exists between the presynaptic nerve terminal and the postsynaptic membrane. Several investigators have suggested that the cleft contains mucopolysaccharides. Would you care to comment about this and about the possibility that a mucopolysaccharide is the "cholinergic receptor"?

### O. MAYRHOFER, Wien

Wie passen die depolarisierenden Agentien in das am Ende Ihres Vortrages gezeigte Schema über die Wirkung des Curare an der Endplatte?

### P. G. WASER, Zürich

- a) To the question of Dr. Thesleff first about mucopolysaccharides being in the synaptic cleft: This has been proposed by Zacks, I think. He tried histological colorations to show that. There seems to be some kind of mucopolysaccharides therein. We tried to repeat different staining methods with total diaphragms but were not successful. Now: your question is: what is the cholinergic receptor or what is the point where the curare molecules sit. I would like to know myself! I can't answer that question.
- b) Antwort an MAYRHOFER: Sie haben eine sehr wichtige Frage gestellt. Ich glaube gerade, daß diese Arbeit von Kraupp über den Kaliumverlust wunderbar in dieses Bild hineinpaßt. Anscheinend haben diese biquartären Kettenmoleküle die Möglichkeit, auf mehrere cholinergische Rezeptoren außerhalb der Poren zu sitzen, wenn man sich das Bild so vorstellen darf. Das gäbe eine sehr kräftige Beeinflussung der Struktur in der Membran; wahrscheinlich stärker, als wenn man nur Acetylcholin hat mit einer Haftstelle. Und nun kommt die zweite Sache: das ist die Feststellung von JENDEN, TAYLOR und von Herrn Kollegen Foldes, daß diese depolarisierenden Stoffe, besonders Decamethonium, eine zweite Wirkungsphase haben. Nach dem ersten, depolarisierenden Block folgt die Repolarisation und es folgt in einer zweiten Phase nach etwa 20 min ein echter Curareblock. Wir können zeigen, daß sich diese Moleküle, die außen an der Endplatte sitzen, innerhalb von 20 min nach innen in die Endplatte hinein verlagern und daß dort die Konzentration anfänglich ansteigt. Man könnte sich denken, daß die Moleküle von außen kommen und die Pore verstopfen. Da haben Sie die zweite Phase des Blocks. Und was machen die Moleküle weiter? Sie gehen wahrscheinlich durch die Pore hindurch auf die Innenseite ins Sarcoplasma und wandern wieder nach außen, denn später verbreitert sich die Autoradiographie wieder. Und man kann auch zeigen, daß später diese Moleküle, die innen an der postsynaptischen Membran oder an der Muskelmembran sitzen, nicht mehr auswaschbar sind; sie haften dann drinnen fest. Also sind diese beiden Phasen des Blocks irgendwie verbunden mit solchen Strukturen in der postsynaptischen Membran. – Auch das Succinylcholin sitzt außen auf den cholinergischen Rezeptoren; aber wenn dann Tubocurarin draufkommt, werden die Poren wieder verstopft und dann gehen eben Ionen nicht mehr durch.

## CHR. SCHLATTER, Zürich

Im Zusammenhang mit dem Vortrag von Fräulein Dr. U. LÜTHI möchte ich kurz über unsere Untersuchungen über den Metabolismus von tritium-markiertem Wieland-

Gumlich-Aldehyd, der monomeren, tertiären Schlüsselsubstanz der Calebassenalkaloide berichten. Wir fanden im Kaninchenurin ca. 75% der injizierten Aktivität, wovon die eine Hälfte aus unverändertem Aldehyd bestand und die andere aus 2 elektrophoretisch trennbaren, wasserlöslichen Metaboliten. Diese beiden Stoffe ließen sich weder durch Glukuronidase, Sulfatase noch salzsaure Hydrolyse spalten. Vergleichschromatogramme zeigten, daß es sich auch nicht um das quartäre N(b)-Methyl-Produkt handeln konnte. Eluate präparativer Elektrophoresen ergaben im Massenspektrometer kein verwertbares Spektrum.

### PH. HARBECK, Zürich

Ich möchte den Vortrag von Herrn Prof. Waser über die Calebassenalkaloide noch etwas ergänzen, soweit uns dies klinisch interessiert. Die pharmakologische Prüfung der Calebassenalkaloide Curarin und Toxiferin war bei den verschiedenen Tierarten so außergewöhnlich günstig, daß wir 1959 diese beiden Alkaloide an der Klinik zum ersten Mal anwandten. Die betreffende Dosis wurde ermittelt auf Grund der klinisch festgestellten Wirkung im Rahmen einer Lachgas-Sauerstoff-Barbiturat-Narkose. Es wurde wegen der Atemlähmung immer intubiert. Die Anfangsdosis Curarin betrug 10-15 mg und hatte eine Wirkung von ungefähr 20-40 min. Wurde eine Repetitionsdosis nötig, so genügte eine solche von 5 mg für weitere 40-80 min. Die Anfangsdosis für Toxiferin betrug 2 mg, also entschieden weniger, entsprechend den pharmakologischen Feststellungen von Herrn Prof, Waser, mit einer Wirkung von 50–60 min. – Beide Alkaloide waren sehr leicht zu antagonisieren mit Pyridostigmin. Die ermittelten Resultate und Erfahrungen decken sich im wesentlichen mit dem, was uns Herr Prof. WASER schon bei den Tierversuchen gezeigt hat. Ganz besonders fällt einem bei Curarin und Toxiferin die hohe Wirkungsspezifität auf. Dies äußerte sich auch darin, daß wir keinen Blutdruckabfall hatten, daß keine störenden Atmungsreflexe auftraten; wir haben gegen diese Mittel auch keine Idiosynkrasien feststellen können mit Histaminausschüttungen. Soweit decken sich also unsere klinischen Erfahrungen mit dem, was Herr Prof. Waser gesagt hat. - Die muskelerschlaffende Wirkung von beiden Substanzen ist außerordentlich konstant und, besonders bei Toxiferin, lang andauernd. Wir hatten damals eigentlich schon annehmen können, daß besonders das Toxiferin bei der Behandlung des Tetanus eine große Rolle spielen wird.

# K. STEINBEREITHNER, Wien

Prof. Zaimis hat in ihren Darlegungen darauf hingewiesen, daß Unterkühlung zwar die Wirkung depolarisierender Relaxantien stark verlängert, nicht jedoch die eurareartiger Substanzen. Soviel uns aus ihren Arbeiten bekannt ist, hat sie die Unterkühlung nur bis etwa 28° C fortgesetzt. In eigenen Untersuchungen gemeinsam mit Kucher konnte bei langsamer Abkühlung von Katzen in Halothanenarkose unter künstlicher Beatmung bis auf 19° C diese Beobachtung nicht bestätigt werden. Vielmehr war sowohl für Succinylcholin wie für Curare eine deutliche Wirkungsverlängerung nachweisbar, die bei Wiedererwärmung eindeutige Reversibilität zeigte. – Es ist natürlich sehr klar, daß in situ am Ganztier eine große Zahl zusätzlicher Faktoren mit im Spiele ist, so z. B. die Blutdrucksenkung und Bradykardie, die in Unterkühlung auftreten. Dennoch ist diese Diskrepanz der Befunde einigermaßen auffällig.

#### ELEANOR ZAIMIS, London

With tubocurarine we have to be very careful because it is slowly destroyed and excreted, and successive doses produce cumulative effects even at normal body temperature. In our studies, in order to minimize this difficulty, alternative ways of cooling the muscles and of administering the drug were devised. In a first series of experiments the effect of successive small doses of tubocurarine at different muscle temperatures was studied. With doses producing less than 40% reduction of the maximal twitch tension, the effect was always smaller at the lower temperatures. On rewarming the animal the

effect increased again. In a further series of experiments the body temperature and the temperature of one leg was kept normal, while the temperature of the other leg was lowered by external cooling. Thus, a temperature difference of about 5–6° C between the two limbs was maintained throughout the experiment. Under such conditions cooling of the muscle reduced the action of tubocurarine while it potentiated the action of depolarizing drugs. In a third series of experiments the temperature of the whole animal was lowered, with the exception of one leg which was kept warm by the application of external heating, and tubocurarine was administered in the form of a slow continuous infusion. Once again cooling of the muscle reduced the action of tubocurarine. Throughout our experiments the blockade produced by tubocurarine was prolonged at lowered muscle temperatures only when successive large doses of the drug were administered, clearly because the temperature effects were masked by the cumulative effects of the drug.

Finally, in 1951 Holmes, Jenden and Taylor (J. Pharmacol. 103, 382-402) demonstrated on the isolated diaphragm of the rat that tubocurarine is less effective at lowered muscle temperature.

# S. Thesleff, Lund

To Dr. HÜRLIMANN: The change in the voltage curve for nerve stimulation in the presence of diallyl-nor-toxiferine suggested to me that the compound affects the threshold for nerve excitation, i.e. has a local anaesthetic action. Have you investigated this possibility?

# P. G. Waser, Zürich

I just want to add something to Dr. Steinbereithner's findings. There is another explanation for this. We investigated the same phenomenon with isolated mouse diaphragms stimulated by the phrenic nerve. If you cool down you get an influence on synaptic transmission. Over 17° C synaptic transmission of the endplates is diminished. Then, you have a second influence of temperature on the contraction of the muscle itself. When you are registering all these different factors together with interaction of curare substances, the situation is very complicated.

#### ELEANOR ZAIMIS, London

As the circulatory system is so dangerously affected at low body temperatures, our studies were carried out on animals whose body temperature was never brought below 27° C. In mammals a lowering of muscle temperature is accompanied by a decrease in the maximal twitch tension. This reduction of the contraction, at least over a temperature range of 36–26° C, is not the result of an effect of cooling on neuromuscular transmission, for the twitch shows the same changes after denervation (Maclagan and Zaimis: J. Physiol. 137, 89–90P [1957]).

# F. Foldes, New York

The mechanism of action of the effects of cold on the neuromuscular junction is complex. One of the factors involved is the effect of temperature on the activity of cholinesterases. Specific (muscle) and non-specific (plasma) cholinesterase activity is decreased by 20 and 50% respectively for each 10° C drop in temperature. The decreased muscle cholinesterase activity facilitates accumulation of acetylcholine at the neuromuscular junction and this in turn will have an antagonistic effect on the myoneural action of d-tubocurarine. The markedly decreased plasma cholinesterase activity will result in the slower metabolic transformation of succinylcholine and intensify and prolong its neuromuscular effect. The discrepancies between the findings of Prof. Zaimis and Steinbergheithner in man and cat respectively may be in part due to the fact that succinylcholine is hydrolysed very slowly by cat plasma cholinesterase and, therefore, changes in the activity of this enzyme are not important with regard to the intensity and duration of action of succinylcholine in this species.