

### Fehlende ganglionäre (nikotinische) Wirkung des Muscarins

Muscarin besitzt in kleineren bis mittleren Dosen eine seit langem bekannte periphere parasympathomimetische Wirkung, wie wir kürzlich mit reinem Muscarinchlorid bestätigen konnten<sup>1</sup>. Diese Wirkung ist stärker als die des Azetylcholins, beschränkt sich aber auf die visceralen autonomen Endigungen, ohne irgendwelche Einwirkung auf ganglionäre Synapsen oder Endplatten. Die *cholinergische* Wirkung wird oft in zwei Komponenten geteilt: der peripher *muscarinische* Effekt wird meistens an der Blutdrucksenkung, Herzfrequenzverlangsamung oder Kontraktion eines isolierten Darmstückes gemessen, die *nikotinische* Wirkung auf die ganglionären Schaltstellen im stimulierenden Stadium durch Blutdrucksteigerung und folgenden Abfall, Pulsanstieg, verstärkte Darmbewegungen, bei höheren Dosen im darauffolgenden Lähmungsstadium durch Fehlen von vasomotorischen Effekten, Paralyse der glatten und Skelettmuskulatur und Blockierung präganglionärer Reizung. Diese Trennung der cholinergischen Wirkungsqualitäten wird heute von zahlreichen Autoren übernommen. Es ist aber sicher verwirrend, einen so komplexen Begriff, über dessen Bedeutung im autonomen Nervensystem heute keineswegs Klarheit besteht, in zwei noch weniger gut definierte Wirkungseinheiten zu unterteilen. Insbesondere wurde früher Muscarin meistens mit Cholin verunreinigt und als unbeständiges Alkaloid in unreiner, schwach wirksamer Form untersucht, oft auch durch sogenanntes «synthetisches Muscarin» ( $(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}$  (Cholinnitrit) ersetzt. JONESCU<sup>2</sup>, HONDA<sup>3</sup> und LOEWI<sup>4</sup> sahen bei Fröschen, SCHOTT<sup>5</sup> und LOEWI<sup>4</sup> bei Kaninchen und Katzen, WEINZWEIG<sup>6</sup> bei Hunden eine nach 2–8 min

nicht regelmässig eintretende nikotinähnliche Reizung oder Lähmung des Vagus.

Da uns eine grössere Menge reines Muscarinchlorid, welches aus Fliegenpilzen gewonnen worden war, zur Verfügung stand, untersuchten wir die Wirkung an der Katze mit besonderer Aufmerksamkeit für ganglionäre autonome Effekte.

a) *Kleine Dosen* (0,005–0,1  $\mu\text{g/kg}$ ): Die kleinste Dosis mit deutlicher Blutdruckwirkung betrug durchschnittlich 0,005  $\mu\text{g/kg}$ . Sie war etwa halb so klein wie die entsprechende minimal wirksame Azetylcholidosis (0,01 bis 0,02  $\mu\text{g/kg}$ ). Bei diesen Mengen ist keine weitere Wirkung am Ganztier zu beobachten. Cholinesterasehemmer (0,14 mg/kg Prostigmin) vermindern die minimal wirksame Dosis weiterhin um das 10fache, wobei die Azetylcholinwirkung gleichzeitig um das 100fache gesteigert wird (Minimaldosis 0,0002  $\mu\text{g/kg}$ ). Nach Atropin wird durch Prostigmin nur die Azetylcholinwirkung 10fach gesteigert.

b) *Mittlere bis grosse Dosen* (0,1–10,0  $\mu\text{g/kg}$ ): Die Blutdrucksenkung wird als auffälligster Effekt immer stärker, bei 1–10  $\mu\text{g/kg}$  maximal; sie wird durch Vagotomie nicht verändert. Die Herzfrequenz ist so stark verlangsamt, dass der Herzstillstand droht, wenn diese Wirkung nicht durch Atropin antagonisiert wird (Abb. 1). Nach Atropin bewirkt Muscarin in mittleren Dosen einen mehr oder weniger ausgeprägten Blutdruckabfall, aber nie einen Blutdruckanstieg. Die Atmung wird verstärkt durch Dosen über 0,02  $\mu\text{g/kg}$  und nach Injektion  $> 1 \mu\text{g/kg}$  durch Bronchokonstriktion bis zum Stillstand vermindert (Abb. 1). Hier braucht es für die gleiche Wirkung etwa 5mal mehr Azetylcholin. Die Zuckungen des *Musculus gastrocnemius* nach Reizung des *Nervus ischiadicus* (*pars tibialis*) werden nicht verkleinert. Der Sympathicus bleibt ebenfalls funktionstüchtig, da die Nickhautkontraktionen nach präganglionärer Stimulierung (*Ganglion cervicale superius*) gleich bleiben. Nach 1  $\mu\text{g/kg}$  und besonders nach 5–10  $\mu\text{g/kg}$  Muscarin kontrahiert sich die Nickhaut langsam, eventuell infolge Reizung der ganglionären Synapsen, da die *Membrana nictitans* nur sympathische Endigungen enthält. Durch kleine Mengen Atropin (50  $\mu\text{g/kg}$ ) wird diese Kontraktion jedoch gelöst, wodurch der periphere Wirkungsort

<sup>1</sup> C. H. EUGSTER und P. G. WASER, Exper. 10, 298 (1954).

<sup>2</sup> D. JONESCU, Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 60, 154 (1909).

<sup>3</sup> J. HONDA, Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 64, 72 (1911).

<sup>4</sup> O. LOEWI, Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 70, 323, 343, 351 (1912).

<sup>5</sup> E. SCHOTT, Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 65, 239 (1911).

<sup>6</sup> H. WEINZWEIG, Arch. Anat. Physiol. 1882, 527.

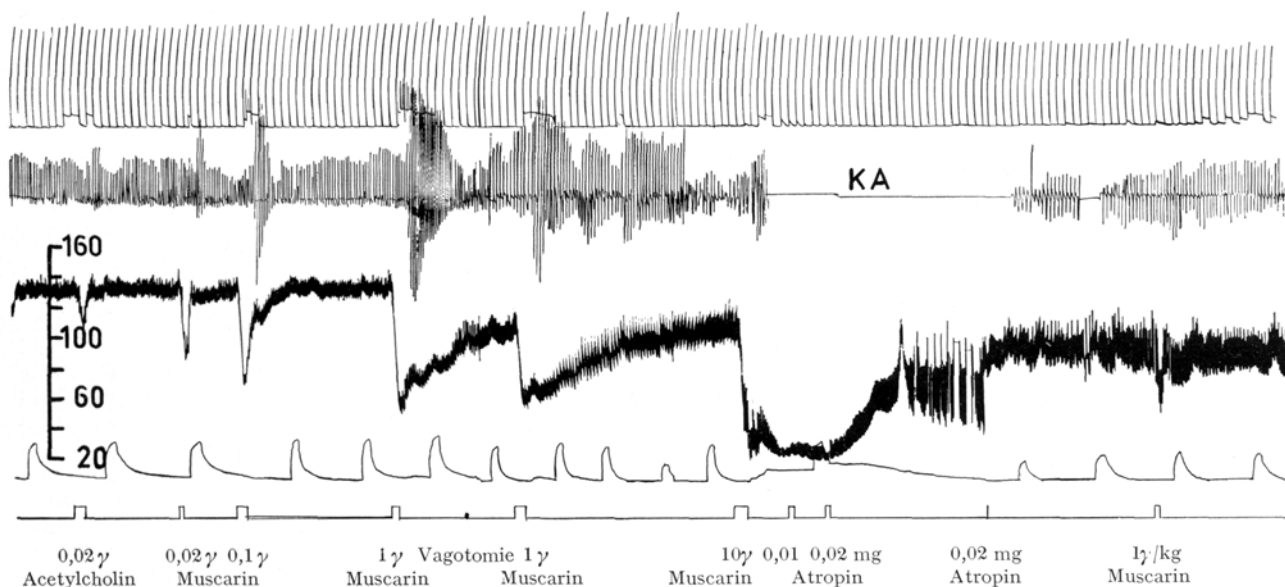


Abb. 1. Katze in Dial-Nembutal-Narkose. Kurven von oben nach unten: Gastrocnemiuskontraktionen alle 15 s, Atmung (KA = künstliche Atmung), Carotisblutdruck in mm Hg, Nickhautkontraktionen, Signal. Alle Dosen in  $\gamma = \mu\text{g/kg}$  Muscarinchlorid, mg/kg Atropinsulfat.

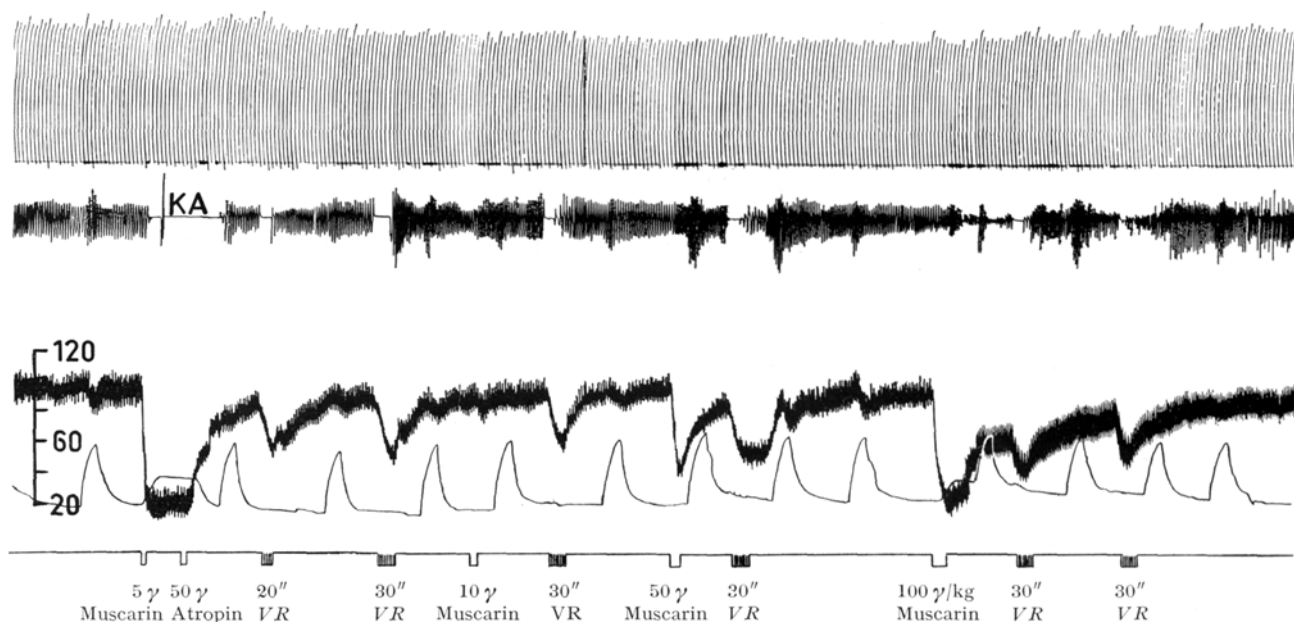


Abb. 2. Katze in Dial-Nembutal-Narkose. VR = Vagusreiz während 20 oder 30 s. Dosen ebenfalls in  $\gamma = \mu\text{g/kg}$  Katzensgewicht. Muskelzuckungen alle 7,5 s.

demonstriert ist (Abb. 1 und 2). Atropin hat erst bei hohen Dosen eine ganglionhemmende Wirkung; KONZETT und ROTHLIN<sup>1</sup> blockierten das isolierte *Ganglion cervicale superius* mit 0,5–5  $\mu\text{g}$ . Auch der Parasympathicus ist nicht beeinträchtigt: eine vagal durch präganglionäre Reizung ausgelöste Blutdrucksenkung wird zu der durch Muscarin bewirkten Depression addiert (Abb. 2). Innerhalb einiger Minuten wiederholte Injektionen der gleichen Dosis haben keine kumulativen Effekte zur Folge (Abb. 1).

c) *Sehr grosse Dosen* ( $> 10 \mu\text{g/kg}$ ) können nur beim atropinisierten Tier untersucht werden, um die letale, peripher parasympathomimetische Wirkung zu unterdrücken. Meistens mussten wir auch künstlich beatmen. Atropin antagonisiert eine proportionale Muscarindosis (etwa  $1/100$ ) in der Blutdruckwirkung. Grössere Muscarinmengen oder Vagusreizung senken den Druck immer noch bedeutend. Die Synapsen der sympathischen Ganglien sind in ihrer Überleitung unverändert. Bei Vagusreizung nach wiederholten grossen Dosen (10–100  $\mu\text{g/kg}$ ) zeigt sich eine immer gleichbleibende Blutdrucksenkung, Herzschlagverlangsamung und Atmungsstillstand (Abb. 2).

Zusammenfassend stellen wir fest, dass Muscarin in Dosen, wie sie vom Ganztier noch ertragen werden, eine rein periphere parasympathomimetische Wirkung hat. Auch nach sehr grossen Dosen (bis 20 000fache minimale Wirkungs-dosis) werden beim atropinisierten Tier weder vagale noch sympathische Ganglien blockiert, und die Muskelendplatten bleiben voll funktionstüchtig. Muscarin hat demnach keine «nikotinische» Wirkung, sondern ist (bis 100  $\mu\text{g/kg}$ ) elektiv an den parasympathischen Endigungen wirksam. Die früher wiederholt beschriebene «Vaguslähmung» muss eine Folge der Verunreinigung mit Cholin und anderen (quartären?) Basen sein.

Cholinesterasehemmung verstärkt die Muscarinwirkung um das 10fache, vielleicht weil ein Ester des Muscarins (Azetylmuscarin?) im Körper wirksam ist. Ein rascher enzymatischer Abbau ist auch durch die kurzdauernde Wirkung und das Fehlen von Kumulation wahrscheinlich.

<sup>1</sup> H. KONZETT und E. ROTHLIN, *Helv. physiol. Acta* 7, C 46 (1949).

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der Fritz-Hoffmann-La Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz sowie Herrn PD. Dr. C. H. EUGSTER für die Überlassung von Muscarinchlorid.

P. G. WASER

*Pharmakologisches Institut der Universität Zürich, den 24. August 1955.*

#### Summary

High doses of Muscarine have only peripheral parasympathomimetic action in the cat. Even with toxic doses (up to 100  $\mu\text{g/kg}$ ) the atropinized animal shows no blockade of sympathetic and parasympathetic ganglia or nerve-muscle transmission. Inhibition of Cholinesterase enhances Muscarine activity tenfold, suggesting that Muscarine is transformed in the body into an active Acetyl ester.

#### The Effect of Xylocain in Electric Convulsive Treatment

In recent investigations on «experimental epilepsy», it was shown by BERNHARD and BOHM<sup>1</sup> that intravenous injections of local anaesthetic shorten or abolish the cortical after-discharge evoked by repetitive electrical stimulation of the cortex depending on the dose. On the basis of animal experiments, the effect of xylocain was later investigated in epileptics, and it was shown that epileptic fits of grand mal type or Jackson type could be arrested by intravenously injected xylocain<sup>2</sup>. The electroencephalographically recorded convulsive activity evoked by photic stimulation in epileptics may also be blocked by xylocain<sup>3</sup>. No untoward reactions

<sup>1</sup> C. G. BERNHARD and E. BOHM, *Acta physiol. Scand.* 31 [suppl. 114], 5 (1954); *Exper.* 9, 474 (1954); *Brit. J. Pharmacol.* 10, 288 (1955).

<sup>2</sup> C. G. BERNHARD and E. BOHM, *Acta physiol. Scand.* 31 [suppl. 114], 5 (1954); *Exper.* 9, 474 (1954). – C. G. BERNHARD, E. BOHM, and S. HÖJEBERG, *Arch. Neurol. Psychiat. Chicago*, 74, 208 (1955).

<sup>3</sup> C. G. BERNHARD, E. BOHM, S. HÖJEBERG, and K. A. MELIN, *Acta psychiat. Kbh.* (in press).