

a significant increase in ketoacids after the incubation of CSF of man with various amino acids. Even after the incubation of CSF with alanin and α -ketoglutaric acid, no increase in pyruvic acid was proved. Hence they concluded that transaminase activity could not be ascribed to CSF. As the transaminase activity of CSF in man was not established as yet, we decided to examine the GOT activity in human CSF by means of a recently developed method³.

Material and methods.—Samples of CSF from 44 patients suffering from various neuropsychiatric diseases were tested. All of them were examined by globulin tests (PANDY, ROSS-JONES, NONNE-APELT, WEICH-BRODT, CABITTO) and Lange's colloidal test; cells were counted and differentiated. For the determination of the GOT activity, 0.1 ml of centrifuged CSF was used. The composition of the incubation mixture was essentially that of KARMEN *et al.*⁴. The time of incubation of the mixture 5 h at 37°C (instead of 18 h according to KARMEN *et al.* for blood serum) has been found sufficient. The glutamic acid produced during transamination was separated by paper electrophoresis (Fig.) and photometrically determined as described⁵. Simultaneously a blank was run to determine non-enzymatic formation of glutamic acid.

The GOT activity was expressed in micromols of glutamic acid formed by 1 ml CSF per 1 h at 37°C and pH 7.6.

In 14 completely normal CSFs, the GOT activity averaged 0.59 μ mol (Standard-deviation $\pm$ 0.23; total range 0.31–1.03). In the group of 21 CSFs (with all globulin tests positive, with meningitic curve of Lange's colloidal test and with pleocytosis) an insignificant decrease of the values of GOT activity was observed (0.51 $\pm$ 0.13). The third group comprised 9 CSFs with a distinctive paretic type of Lange's colloidal test (with positive globulin tests and a normal count or slight increase of cells) and exhibited a significant decrease of the values of GOT activity (0.35 $\pm$ 0.17).

L-aspartic acid and α -ketoglutaric acid were CfP preparations obtained by courtesy of the California Foundation for Biochemical Research, Los Angeles.

M. ŠEVELA

Department of Medical Chemistry, Masaryk University Brno (Czechoslovakia), December 29, 1956.

Zusammenfassung

Im Liquor cerebrospinalis von 44 gesunden und kranken Menschen wurde die Glutaminsäure-Oxalacessigsäure-Transaminase-Aktivität bestimmt. Liquorproben von Patienten mit typischer paretischer Kurve der Goldsolreaktion und mit positiven Globulintesten zeigten eine signifikante Erniedrigung der Enzymaktivität, während solche mit meningealer Goldsolkurve und mit Pleozytose keine signifikante Erniedrigung der Enzymaktivität zeigten.

³ A. KARMEN, F. WRÓBLEWSKI, and J. S. LADUE, J. clin. Invest. 34, 126 (1955). – M. ŠEVELA, Scripta medica fac. med. universitatum Brunensis et Olomucensis 29, 185 (1956).

⁴ A. KARMEN, F. WRÓBLEWSKI, and J. S. LADUE, J. clin. Invest. 34, 126 (1955).

⁵ M. ŠEVELA, Scripta medica fac. med. univ. Brunensis et Olomucensis 29, 185 (1956).

Zentrale Wirkung des Cholinesterasehemmers Pyridostigmin

In der jüngsten Zeit haben die Versuche des Physiologen FELDBERG¹ und seiner Mitarbeiter die Aufmerksamkeit auf die Anwendung verschiedener physiologischer Stoffe und Pharmaka in die zentralen Liquorräume gelenkt. Dabei fiel die besondere pharmakologische Empfindlichkeit des dritten Ventrikels gegenüber der ihn umspülenden Cerebrospinalflüssigkeit auf. Auf fallenderweise entwickelten die hier angewandten Wirkstoffe häufig eine von ihrer peripherischen Wirkung abweichende oder direkt entgegengesetzte Wirkung.

Bei der Suche nach Antidot für die durch intrazisternale Injektion von Adrenalin induzierte echte Narkose² haben wir D-Tubocurarin und erstmalig auch den Cholinesterasehemmer und Vagotonicum Pyridostigmin (Firmenname Mestinon «Roche») in die zentralen Liquorräume appliziert.

In flüchtiger intravenöser Evipan-Narkose (20–30 mg/kg Evipan), deren Dauer in Leerversuchen vorher genau bestimmt wurde, punktierten wir bei Hunden die Cisterna cerebello-medullaris und entnahmen eine der nachfolgenden Injektion entsprechende Volummenge des Liquors. Bei blutiger Liquortinktion wurde der Versuch wegen der Gefahr des Übertritts des Wirkstoffs in den Blutkreislauf abgebrochen. Bei klarem Liquor injizierten wir 0,5 mg Pyridostigmin-Bromid (gleich 0,5 cm³ einer 1promilligen Lösung des Dimethylcarbaminsäureesters des 1-Methyl-3-oxy-pyridiniumbromids in Aqua bidestillata mit einem pH zwischen 5,8 und 6,2) nach Durchmischung mit dem Liquor in der Spritze («Barbotage») in die Zisterne.

Sofort danach kommt es bei den Versuchstieren für kurze Zeit zum Zucken der Ohrmuscheln, krampfhaften Muskelbewegungen, besonders der Hinterbeine, und zu einer stossweisen und schnappenden Atmung. Nach 10 bis 15 min wachen die Hunde aus der Evipan-Narkose auf und weisen jetzt ein typisches Verhalten mit starker psychomotorischer Erregung auf. Sie bewegen sich ziellos und auf allen vier Beinen kriechend durch den Raum. Die Tiere legen sich zwischendurch seitlich hin, aber auch jetzt zeigen die Beine starke Laufbewegungen. Die allgemeine motorische Unruhe wird langsam immer heftiger, die Hunde rennen schnell im Zimmer hin und her und trippeln mit den Vorderbeinen «wie beim Tanzschritt der Pferde». Dabei ist der Schwanz dauernd eingezogen. Immer wieder wird ohne eigentlichen Kotabgang die Defäkationsstellung eingenommen. In den kurzen Laufpausen erfolgen zwanghafte Wasch- und Kratzbewegungen. Nach etwa einer halben Stunde kommt es zu starkem Speichel- und Tränenfluss. Die Pupillen sind während des Erregungszustandes mittelweit bis weit. Der vorher zutrauliche Hund ist in seinem psychischen Verhalten ängstlich, weicht den Menschen aus, ohne aggressive Tendenzen zu zeigen. Angebotenes Wasser wird aus einer Schale zögernd und nur kurz geleckt. Etwa 3 h nach der Pyridostigmin-Installation verfällt das Tier in einen stuporähnlichen Schlaf. Am nächsten Tag erfolgt vollkommene Wiederherstellung.

Die intrazisternale Gabe von 0,5 mg Pyridostigmin-Bromid $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem auf gleichem Wege eingeführten Adrenalin (0,5 mg/kg) hebt die zentrale

¹ W. FELDBERG, Dtsch. med. Wschr. 1954, 1885; Pharmacol. Rev. 6, 85 (1954). – W. FELDBERG und S. L. SHERWOOD, J. Physiol. 120, 3, 12 (1933); 123, 148 (1954); 125, 488 (1954).

² H. REITTER, Anaesthesist 6, 131 (1957). – A. LEIMDORFER und W. R. T. METZNER, Amer. J. Physiol. 157, 116 (1949).

narkotische Wirkung des letzteren auf. Jedoch kommt die bei alleiniger Pyridostigmingabe induzierte psychomotorische Erregung nicht zustande. 16–20 min nach der Injektion von Pyridostigmin ist der Hund bereits völlig wach, während sonst die zentrale Adrenalinarkose bei dieser Dosierung 2–2½ h dauert. Ab und zu ist zwangsweises Kopfschütteln zu beobachten, zu einem Umherlaufen kommt es nicht.

Eine ähnliche, die zentrale Adrenalinarkose aufhebende Wirkung konnte für D-Tubocurarin nachgewiesen werden³.

Wir nehmen an, dass die beobachteten Phänomene über eine Wirkung auf diencephalische Zentren entstehen (wofür die parasympathischen Erregungszeichen während der Pyridostigminwirkung sprechen) und dabei die Folge einer entsprechenden Synapsenhemmung bzw. -entladung sind. Es wäre hier dem «central inhibitory state» (SHERRINGTON), wie er beispielsweise bei intrazisternaler Adrenalininjektion entsteht, ein «central excitatory state» entgegenzusetzen. Das ganze Bild der zentralen Pyridostigminwirkung erinnert stark an psychomotorische Erregungszustände beim Menschen, wie sie im Ablauf anderweitiger Erkrankungen vorkommen, zum Beispiel bei Epilepsie, agitierter Schizophrenie usw. In der Tat lässt sich in Umkehrung unseres Modellversuches der katatone Stupor bei schizophrenen Kranken durch intraventrikuläre Injektion von Cholinesterase unterbrechen⁴.

H. REITTER

Chirurgische Klinik der Medizinischen Akademie
Düsseldorf, den 5. Februar 1957.

Summary

By injection of cholinesterase-inhibitor and vagotonic pyridostigmine into the *cisterna cerebello-medullaris* in dogs, it is possible to evoke a state of psychomotoric excitement resembling that seen in various human diseases. On the other hand, intracisternally injected epinephrine (central anesthesia) and pyridostigmine each inhibit the other's action.

³ W. FELDBERG, Dtsch. med. Wschr. 1954, 1885; Pharmacol. Rev. 6, 85 (1954). – W. FELDBERG und S. I. SHERWOOD, J. Physiol. 120, 3, 12 (1953); 123, 148 (1954); 125, 488 (1954). – H. REITTER, Anaesthesist 6, 131 (1957).

⁴ S. L. SHERWOOD, Brain 75, 68 (1952).

Membrane Potential of a Ranvier Node Measured After Electrical Destruction of its Membrane¹

In the last few years, methods have been developed to measure the absolute value of membrane potential changes produced by treating nerve fibre bundles or single Ranvier nodes with solutions of variable ionic concentration². These methods and the more accurate

¹ Supported by grants from the Swiss National Foundation for Scientific Research.

² R. STÄMPFLI, Exper. 10, 508 (1954). – R. STRAUB, Helv. physiol. Acta 14, 1 (1956). – R. STÄMPFLI and K. NISHIE, Helv. physiol. Acta 14, 93 (1956). – R. STÄMPFLI, J. Physiol. (Paris) 48, 710 (1956).

³ A. F. HUXLEY and R. STÄMPFLI, J. Physiol. 112, 496 (1951).

compensating method used by HUXLEY and STÄMPFLI³ had the disadvantage that zero membrane potential could not be determined except by the assumption that isotonic KCl solutions depolarize the membrane completely. Thus all these methods, using external electrodes as compared with intracellular micropipette-measurements, had the disadvantage of giving relative values instead of absolute ones. The newly developed method of the «circulated node»⁴ has, however, given a new

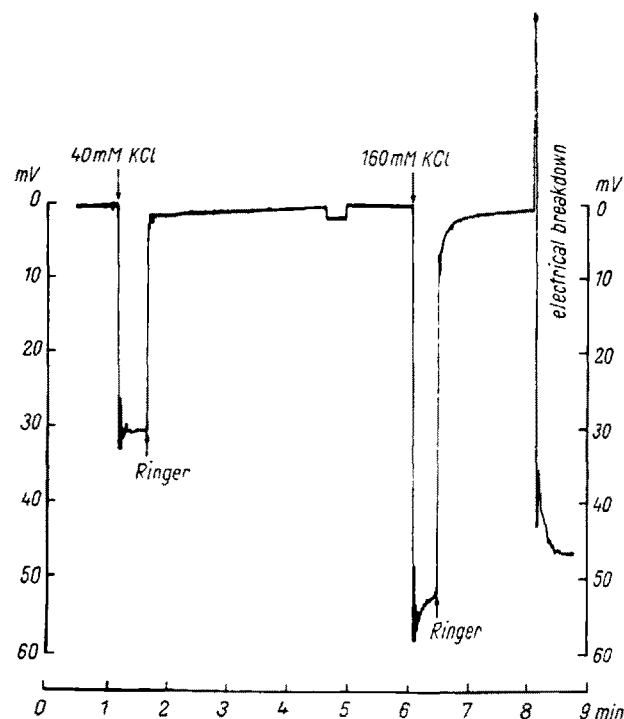


Fig. 1. — Example of electrical breakdown of membrane potential by a short application of 10 V DC to the Ranvier node under investigation. The node had previously been used to determine the equilibrium potential for 40 and 160 mM KCl. Notice that membrane potential zero is only reached after a certain time which may be explained by a junction potential between axoplasm and external fluid which disappears rapidly after removal of membrane. The small rectangular deviation of the base line between the two increases of external KCl concentration (1.9 mV downwards) is due to the application of -10 mV in the current feeding device, having an external resistance of 70 Megohms. The current flowing during this time was measured with 0.6×10^{-10} A. The resistance of the nodal membrane was therefore $1.9 \times 10^{-3} : 0.6 \times 10^{-10} = \text{ca. } 31.5$ Megohms. The ink-writer was not completely aperiodically damped which explains the oscillations after strong potential changes. (Experiment No. 81; February 8, 1957; single motor fibre *Rana esculenta* ♀ 20°C.)

possibility of measuring the absolute value of the membrane potential (despite external electrodes) by destroying electrically the membrane of the circulated node at the end of an experiment. We had in fact confirmed the observation of FRANKENHAEUSER and WIDÉN⁵, showing that anode break excitation in myelinated nerve can be elicited by strong positive pulses. We were able to show⁶ that such pulses produce a breakdown of membrane resistance and potential, if they increase the membrane potential by 70 to 110 mV, which corresponds to a

⁴ R. STÄMPFLI, J. Physiol. (Paris) 48, 710 (1956).

⁵ B. FRANKENHAEUSER and L. WIDÉN, J. Physiol. 131, 243 (1956).

⁶ R. STÄMPFLI and G. RUDOLPH (in preparation).