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:** Zur Pharmakologie von Diallyl-bis-nor-toxiferin (Alloferin)

Autor: Hürlimann, A. / Bächtold, H.P.

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-307663

#### 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

DK: 615.785.3

Aus der Abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

# Zur Pharmakologie von Diallyl-bis-nor-toxiferin (Alloferin<sup>1</sup>)

### A. HÜRLIMANN und H. P. BÄCHTOLD

Vor einigen Jahren wurde aus Calebassencurare das muskelrelaxierende C-Toxiferin I isoliert und dessen Konstitution durch Synthese bestätigt [1]. Von zahlreichen kürzer wirkenden Derivaten wurde Diallyl-bis-nor-toxiferin (Alloferin¹) als geeignetste Verbindung ausgewählt und eingeführt. Alloferin ist wie Toxiferin ein depolarisationshemmendes Muskelrelaxans, aber von wesentlich kürzerer Wirkungsdauer. Chemisch ist Alloferin von d-Tubocurarin völlig verschieden [1]. Gemeinsam mit letzterem hat es zwei quartäre Ammoniumgruppen. Bei Anwesenheit von Sauerstoff und Licht können Umwandlungsprodukte entstehen, unter anderen monoquartäre Teile, die, wie Nor-toxiferin, biologisch praktisch unwirksam sind.

# Wirkung auf die neuromuskuläre Übertragung

Die Wirksamkeit an Kaninchen, gemessen am Headdrop, ist für Alloferin etwa 7mal größer als für d-Tubocurarin (ED<sub>50</sub> Alloferin 13,5  $\pm$  0,5  $\mu$ g/kg i.v.; für d-Tubocurarin ca. 100  $\mu$ g/kg i.v.). Die Wirksamkeit an Maus und Ratte ist geringer als die von d-Tubocurarin [2, 3]. An Katzen sind für ungefähr gleich starke Hemmung der neuromuskulären Übertragung am M. gastrocnemius für Alloferin nur halb so große Dosen notwendig wie für d-Tubocurarin (40 bzw. 80  $\mu$ g/kg i.v.).

Die Wirkungsdauer einer einmaligen Dosis von Alloferin ist bei Kaninchen deutlich kürzer als die von d-Tubocurarin (Dauer der Muskelrelaxation nach ED<sub>50</sub> für Headdrop: Alloferin 3 min, d-Tubocurarin 9 min). Ähnlich ist das Verhältnis der Wirkungsdauer am Gastrocnemiuspräparat der Katze. Auch beim Menschen ist nach einmaliger Verabreichung von Alloferin die Wirkungsdauer kürzer als bei d-Tubocurarin [4-6]. Dies steht in scheinbarem Widerspruch zur «Halbwertzeit», wie sie an Kaninchen bestimmt wurde [3], d. h. derjenigen Zeit, nach der eine Injektion der Hälfte der verabreichten Dosis den ursprünglichen Zustand wieder herstellt. Die «Halbwertzeiten» wurden graphisch ermittelt aus Wirkungen wiederholter intravenöser In-

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Markenname.

jektionen; sie betrugen unter den gewählten Versuchsbedingungen für Alloferin ca. 35 min, für d-Tubocurarin ca. 17 min. Die Erklärung für die größere «Halbwertzeit» für Alloferin dürfte darin liegen, daß mehrere verschieden rasch wirkende Mechanismen an der Inaktivierung beteiligt sind, wie dies für d-Tubocurarin bekannt ist. Daß ähnliche Verhältnisse auch am Menschen vorliegen dürften, geht aus den am Menschen angewendeten Dosierungen hervor [4, 5, 7, 8]. Die der Initialdosis folgenden Dosen werden progressiv kleiner gewählt, oder bei gleichbleibender Dosis nimmt die Wirkungsdauer zu.

Am isolierten Ratten- und Kaninchenzwerchfell sind Alloferin und d-Tubocurarin etwa gleich wirksam. Beide Wirkungen sind durch Auswaschen reversibel. Die direkte Erregbarkeit des Muskels bleibt erhalten, Eine initiale Zunahme der Muskelkontraktionen vor Eintritt der Hemmung wie nach depolarisierenden Muskelrelaxantien wurde mit Alloferin nie beobachtet.

Alloferin ist wie andere quartäre Ammoniumverbindungen aus dem Magendarmtrakt kaum resorbierbar. An der Maus ist das 10fache der intravenös letalen Dosis oral unwirksam. Subcutane Gabe verzögert den Wirkungseintritt und verlängert die Wirkung.

### Abhängigkeit der Wirkung von der Reizintensität

Bekanntlich bleibt der Skelettmuskel nach Curaredosen, die willkürlich und reflektorisch ausgelöste Impulse unwirksam machen, gegenüber geeigneten elektrischen Reizen des motorischen Nerven erregbar [9]. Das Ausmaß der Hemmung der neuromuskulären Übertragung ist weitgehend abhängig von der verwendeten Reizstärke, d. h. von der Anzahl der erregten motorischen Nervenfasern. Bei geringer Wirkung von Alloferin am M.-gastrocnemius-Präparat der Katze wird mit einer Voltzahl, die vor Alloferin eine deutliche oder gar maximale Muskelkontraktion bewirkt hat, keine oder nur eine geringe Muskelkontraktion hervorgerufen. Erhöhung der Voltzahl führt zu dem im Kontrollzustand erreichbaren Maximum der Muskelkontraktion. Die Reizspannungs-Wirkungs-Kurve wird ungefähr parallel zur Kontrollkurve nach rechts verschoben. Bei stärkerer Alloferin-Wirkung wird auch bei hoher Voltzahl dieses Maximum nicht mehr erreicht [3].

# Abhängigkeit der Wirkung von der Reizfrequenz

Alloferin hemmt die neuromuskuläre Übertragung – wie d-Tubocurarin – stärker bei hohen Reizfrequenzen als bei niedrigen. Dies ist am besten mit der Annahme zu erklären, daß physiologischerweise mit steigender Frequenz pro Stimulus weniger Acetylcholin freigesetzt wird [10, 11]. Die besondere Empfindlichkeit der neuromuskulären Übertragung bei hohen Reizfrequenzen gegenüber depolarisationshemmenden Curarestoffen geht auch daraus hervor, daß eine tetanische Muskelkontraktion nicht aufrechterhalten werden kann [3].

## Wirkung auf andere cholinerge Synapsen

In hohen Dosen hemmt d-Tubocurarin cholinerge Synapsen in autonomen Ganglien und in parasympathisch innervierten Endorganen. An der Spinalkatze ist bei knapp submaximaler Dauerkontraktion der Nickhaut durch elektrische Reizung des präganglionären Halssympathicus mit 100  $\mu$ g/kg Alloferin i.v. nur eine geringe, wenige Minuten dauernde Erschlaffung zu beobachten, während bereits 4  $\mu$ g/kg eine submaximale tetanische Kontraktion des M. gastrocnemius deutlich abschwächen.

Auf den Druck in der Aorta und auf die Blutdruckreaktion nach beidseitigem Verschluß der A. carotis hat Alloferin erst eine Wirkung in Dosen, die vielfach größer sind als die muskelrelaxierenden. Auch bei der therapeutischen Anwendung beim Menschen fehlen Hinweise für ganglienblockierende Eigenschaften [2, 4, 6, 7, 12].

Zentralnervöse Wirkungen von Alloferin sind weder am Tier noch am Menschen beobachtet worden. Vermutlich hängt dies mit der geringen Lipoidlöslichkeit und der polaren Eigenschaft dieses Stoffes zusammen. Alloferin hat keine leitungsanästhetischen Eigenschaften.

## Wirkung auf die Atmung

Die bei chirurgischen Eingriffen immer häufiger angewendete künstliche Beatmung macht eine Lähmung der Atemmuskulatur durch Muskelrelaxantien geradezu wünschbar. Wir haben keine quantitativen Untersuchungen über die Empfindlichkeit der Atemmuskulatur gegenüber Alloferin durchgeführt. Das Verhältnis der Headdrop-Dosis zur atemlähmenden 
Letaldosis gibt aber einen Anhaltspunkt über die Wirkung auf die Atmung 
im Vergleich zur relaxierenden Wirkung. Dieser Quotient ist bei Kaninchen 
und Mäusen für Alloferin und d-Tubocurarin ungefähr gleich groß [2, 3].

Histaminbedingte Nebenwirkungen konnten am Meerschweinchen auch nach hohen Dosen Alloferin nicht nachgewiesen werden. Auch beim Menschen fehlen solche Nebenwirkungen [2, 4, 6, 7, 12], im Gegensatz zu d-Tubocurarin.

# Verstärkung und Antagonisierung der Alloferin-Wirkung

Zahlreiche Pharmaka können die Reizschwelle an der motorischen Endplatte erhöhen. Dazu gehören außer den depolarisationshemmenden Curarestoffen unter anderen Äther, Halothan, einige Barbiturate, Streptomycin und Neomycin. Für Alloferin ist eine verstärkende Wirkung durch Äther und Halothan bekannt [4, 12].

Die blockierende Wirkung von Alloferin kann am Tier durch Cholinesterasehemmer, wie Neostigmin, Pyridostigmin oder Edrophonium, rasch behoben werden. Dies wurde auch am Menschen für Neostigmin gefunden [5–7], wobei im allgemeinen kleinere Dosen notwendig sind als bei Verwendung von d-Tubocurarin.

### Zusammenfassung

Die neuromuskulär blockierende Wirkung von Diallyl-bis-nor-toxiferin (Alloferin¹) ist sehr spezifisch; ihr Eintritt erfolgt rasch; die Wirkungsdauer ist relativ kurz.

Alloferin zeigt am Tier die Wirkungen eines depolarisationshemmenden Muskelrelaxans: Die Muskellähmung ist mit Cholinesterasehemmern zu antagonisieren. Eine tetanische Muskelkontraktion kann bei partiellem Block nicht aufrechterhalten werden. Kurzdauernde tetanische Reizung setzt vorübergehend den Block herab. Die charakteristische Abhängigkeit der Wirkung von Curarestoffen von der Stimulationsart trifft auch für Alloferin zu.

### Résumé

Le blocage neuromusculaire effectué par la diallyl-bis-nor-toxiférine (Alloférine<sup>1</sup>) est très spécifique; son action s'effectue rapidement; sa durée d'action est relativement courte.

L'Alloférine montre sur l'animal un effet myorelaxant par inhibition de la dépolarisation: La paralysie musculaire peut être antagonisée par les inhibiteurs de la cholinestérase. Une contraction musculaire tétanique ne peut pas être maintenue lors de bloc partiel. Une stimulation tétanique de courte durée diminue temporairement le bloc. La dépendance caractéristique des substances curarisantes du mode de stimulation s'observe aussi avec l'Alloférine.

#### Riassunto

L'azione di blocco neuromuscolare della diallil-bis-nor-tossiferina (Alloferine¹) è molto specifica; l'azione si manifesta rapidamente, la durata d'azione è relativamente corta.

L'Alloferine agisce sull'animale con un'azione di natura miorilassante del tipo che blocca la depolarizzazione: si può ottenere un antagonismo della paralisi muscolare mediante sostanze che bloccano l'azione dell'esterasi della colina. Mediante blocco parziale non si può ottenere una contrazione muscolare tetanica. Stimoli tetanici di corta durata diminuiscono il blocco transitoriamente. La dipendenza caratteristica dell'azione delle sostanze curarizzanti dalla natura dello stimolo vale anche per l'Alloferine.

## Summary

The neuromuscular blocking action of diallyl-bis-nor-toxiferin (Alloferin<sup>1</sup>) is very specific: its onset is rapid and the duration of action relatively short.

Alloferin has the action of a depolarisation-inhibiting muscle relaxant; the muscular paralysis can be antagonised by a choline ester inhibitor; a partial block of a tetanic muscular contraction cannot be maintained;

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Markenname.

short-lasting tetanic stimulation reduces the block temporarily. The characteristic dependence of the action of curare substances upon the mode of stimulation is also true for Alloferin.

- Berlage F., Bernauer W., von Philipsborn W., Waser P., Schmid H. und Karrer P.: Notiz zur Synthese des C-Toxiferins I aus Wieland-Gumlich-Aldehyd. Helv. chim. Acta 42, 394-397 (1959).
- WASER P. G. und HARBECK P.: Pharmakologie und klinische Anwendung des kurzdauernden Muskelrelaxans Diallyl-nor-toxiferin. Anaesthesist 11, 33-37 (1962).
- Bächtold H. P., Fornasari F. und Hürlimann A.: Diallyl-bis-nor-toxiferin, ein depolarisationshemmendes Muskelrelaxans. Helv. physiol. pharmacol. Acta 22, 70-91 (1964).
- HÜGIN W. und KISSLING P.: Vorläufige Mitteilungen über ein neues kurzwirkendes Relaxans vom depolarisationshindernden Typus, das Ro 4-3816. Schweiz. med. Wschr. 91, 455-457 (1961).
- LUND I. und STOVNER J.: Experimental and clinical experiences with a new muscle relaxant Ro 4-3816, diallyl-nortoxiferine. Acta anaesth. scand. 6, 85-97 (1962).
- SEEGER R., AHNEFELD F. und HAUENSCHILD E.: Erfahrungen mit dem neuen synthetischen Muskelrelaxans Ro 4-3816, einem Derivat des Calebassenalkaloides Toxiferin. Anaesthesist 11, 37-43 (1962).
- TSCHIRREN B., OBRECHT R. und ROTH F.: Klinische Erfahrungen mit Diallyl-nortoxiferin bei der Hyperventilationsnarkose mit Lachgas. Schweiz. med. Wschr. 93, 1072–1075 (1963).
- 8. ALDER A.: Praktische Erfahrungen mit Diallyl-nor-toxiferin. Anaesthesist 12, 172-174 (1963).
- Erdmann W. D., Dal Ri H. und Schmidt G.: Die Bedeutung eines «synaptischen Transformationsprinzips» für neuropharmakologische Effekte, demonstriert am Beispiel des Curarins. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 244, 351–361 (1963).
- 10. Krnjević K. und Mitchell J. F.: The release of acetylcholine in the isolated rat diaphragm. J. Physiol. (Lond.) 155, 246-262 (1961).
- 11. STRAUGHAN D. W.: The release of acetylcholine from mammalian motor nerve endings. Brit. J. Pharmacol. 15, 417-424 (1960).
- FOLDES F. F., BROWN I. M., LUNN J. N., MOORE J. und DUNCALF D.: The neuromuscular effects of diallyl-nortoxiferine in anaesthetized subjects. Anaesth. Analg. Curr. Res. 42, 177-187 (1963).

Adresse der Autoren: PD. Dr. med. A. Hürlimann und Dr. med. H. P. Bächtold, c/o F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, 4002 Basel