

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

**Band:** 22 (1966)

**Rubrik:** Diskussion

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. 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. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **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. [Voir Informations légales.](#)

### **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. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 19.10.2024

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

TH. HÜRNY, Bern

Wie erklären sich die Kliniker die unterschiedliche Wirkung der Muskelrelaxantien bei Mutter und Kind (Kaiserschnitt)? Wirkt die Placenta als Barriere oder ist der Blutspiegel bei der Mutter und im Nabelblut gleich hoch und kommen andere Ursachen in Frage, die diese unterschiedlichen Wirkungen bedingen?

R. FREY, Mainz

Daß wir für die Sectio caesarea Muskelrelaxantien anwenden, beruht darauf, daß die Placenta eine gewisse Barriere darstellt. Wenn wir intravenös injizieren, so fällt der Spiegel des Curare im mütterlichen Blut so schnell ab, daß keine genügend großen Mengen die Placentabarriere durchschreiten können, um beim Neugeborenen klinische Effekte hervorzurufen. Würden wir allerdings die klinische Dosierung verzehnfachen oder verfünzigfachen, dann würden wir auch beim Neugeborenen Effekte sehen; das ist im Tierversuch bei Schafen festgestellt worden, bei denen eine 50fache Dosis der Relaxantien verabreicht wurde: Unter diesen Bedingungen waren die Neugeborenen, die durch eine Sectio caesarea gewonnen wurden, ebenfalls curarisiert.

P. G. WASER, Zürich

Kumulieren alle Curarestoffe bei der klinischen Anwendung? Ist das Zeitintervall bis zur nachfolgenden Injektion von Bedeutung?

R. FREY, Mainz

Sämtliche Mittel der Curaregruppe *kumulieren* (während umgekehrt die Mittel der depolarisierenden Gruppe, der Decamethoniumgruppe, nicht kumulieren; hier kommt es zu einer Art Tachyphylaxie). Es ist nun für den Kliniker schwierig zu sagen, die einen kumulieren etwas mehr, die andern etwas weniger. Interessant mag die Beobachtung sein, daß die Kumulation von der Injektionsgeschwindigkeit abhängt, wie ich vorhin ausführte. Ich bin also nicht in der Lage, Ihre Frage wissenschaftlich korrekt zu beantworten; aber eine Kumulierung tritt immer ein. Es gibt bei der Curaregruppe keine Relaxantien, die nicht kumulieren.

A. MARXER, Basel

Gegenüber der außerordentlich schönen Chemie, die Herr Kollege SCHMID dargelegt hat, nimmt sich die Tätigkeit der synthetisch arbeitenden Chemiker bedeutend weniger spektakulär aus. Während und nach dem Weltkrieg wurden in den chemischen Industrielaboratorien quaternäre Ammoniumverbindungen geprüft. Meist waren sie ganz ungeheuer toxisch. Ein erster Erfolg war dem Institut Pasteur (BOVET) beschieden mit Gallamin, dann den Engländern mit Decamethonium. Die Chemiker merkten bald, daß es außerordentlich leicht ist, curarisierende Stoffe zu erzeugen, wenn man nur Verbindungen herstellt, in denen 2 quaternäre Stickstoffatome durch eine genügend lange Kette von C-, O-, N-Atomen – meist etwa 10 – getrennt sind. Es ist sogar so einfach, synthetische curarisierende Verbindungen nach diesem Schema herzustellen, daß sich die meisten großen Firmen von diesem wenig aussichtsreichen Gebiet abwandten. Umsatzmäßig dürften die synthetischen Präparate heute etwa 60–70% der Fälle ausmachen, die Curaregruppen etwa 30–40%. Überrascht hat mich bei den Ausführungen von Herrn Kollegen FREY, daß die Wirkungsdauer der synthetischen Präparate so außerordentlich viel kürzer ist als die der Curarealkaloide. Die Frage wäre daher zum Schluß noch zu stellen: Ist eine kurze oder lange Wirkungsdauer vorzuziehen?

R. FREY, Mainz

Je kürzer ein Mittel wirkt, desto besser steuerbar ist es. Die Tendenz geht also bei allen Mitteln, die wir in der Anästhesie verwenden, dahin, kürzere Wirkungsauern zu wünschen. Sei es bei den Barbituraten, wo wir heute ja sehr kurzdauernde Wirkungen (Methohexital) haben, sei es bei den Analgetica, wo wir heute im Fentanyl ein nur 30 min wirkendes Analgeticum haben, oder sei es bei den muskelerschlaffenden Mitteln. Wie Sie hörten, ist es unser Wunsch – wenn ich das den hier anwesenden Chemikern und Pharmakologen sagen darf –, ein nur sehr *kurzwirkendes, nicht-depolarisierendes Relaxans* zu haben, das fast bis in die Kürze der Wirkungsauer des Succinylcholin gelangt. Das Succinylcholin ist nicht ideal, weil es ein depolarisierendes Mittel ist, Muskelschmerzen verursacht und nicht antagonisiert werden kann. Wenn Sie uns ein Mittel liefern, das nahezu so kurz wirkt wie das Succinylcholin, aber nicht depolarisierend ist und durch einen Antagonisten reversibel ist, dann haben Sie unseren Hauptwunsch erfüllt. Von den Relaxantien der Curaregruppe, die uns heute zur Verfügung stehen, kommt das Diallyl-nor-toxiferin diesem Ideal am nächsten: erreicht hat es dieses Ideal noch nicht.

S. THESLEFF, Lund

Why has diallyl-nor-toxiferine such a short-lasting action? Is the molecule broken down in the body or is it taken up by a tissue compartment?

P. G. WASER, Zürich

Ich möchte nicht vorgreifen, weil uns Fräulein Dr. LÜTHI über den Metabolismus dieser Stoffe berichten wird. Tatsächlich wird ein guter Teil des Diallyl-nor-toxiferins im einem eigenartigen Kompartiment im Körper gebunden. Ein analoges Beispiel kennen wir beim Thiopental. Das Thiopental ist ein kurzwirkendes Barbiturat, weil es sich sehr rasch im fetthaltigen Gewebe anreichert und so aus dem Kreislauf herausgenommen wird. Beim Alloferin scheint etwas Ähnliches der Fall zu sein, indem die Mucopolysaccharide, die überall im Bindegewebe, in Sehnen und in Gefäßen usw. vorhanden sind, stark negative Bindungen tragen und deshalb sehr avid gegenüber diesem doppelt positiv geladenen Molekül sind. Warum nun das Alloferin dies in einer besonderen Weise macht, das kann ich Ihnen nicht sagen. Wir haben bis heute keinen metabolischen Körper des Alloferins gefunden, aber er könnte in kleiner Menge existieren, das müssen wir zugeben.

A. FÜRST, Basel

Die exakte Bestimmung der Entfernung der beiden quartären N-Atome voneinander im Toxiferin und seinen Derivaten, z. B. in *Alloferin*<sup>1</sup>, ist auf Grund der Vermessung von Molekularmodellen kaum möglich. Die Methode der Wahl dafür wäre die röntgenographische Analyse geeigneter Kristalle. Allerdings ist unbekannt, ob die Faltung (Konformation) des zentralen 8-Ringes in Kristallen gleich ist wie in Lösungen. Zudem könnten die Rezeptoren die Molekülform und damit auch die Entfernung der fraglichen Zentren nochmals beeinflussen.

J. F. CRUL, Nijmegen

Darf ich Herrn Prof. SCHMID fragen, wie groß die  $P_K$ -Werte der 2-Hydroxylgruppen im Alloferin sind? Halten sich diese innerhalb physiologischer Grenzen, so könnte dies bedeuten, daß eine Änderung des pH eine Änderung der Aktivität mit sich bringt.

H. SCHMID, Zürich

Die beiden an C-18 und C-18' haftenden Hydroxylgruppen im C-Toxiferin und Alloferin sind allylischer, primärer Natur. Ihr  $pK_a$ -Wert wird ca. 16–17 betragen, d. h.

---

<sup>1</sup> Markenname.

sie sind noch schwächer sauer als Wasser. Eine Änderung des pH der Lösung im physiologischen Bereich ändert am sehr kleinen Verhältnis ( $\ll 10^{-7}$ ) der Partikel mit ionisierten (oder auch protonierten) Hydroxylgruppen zu den mit nicht ionisierten (nicht protonierten) Hydroxylgruppen nichts. Die Curare-Aktivität wird somit im physiologischen pH-Bereich praktisch ausschließlich durch Partikeln mit nicht ionisierten (nicht protonierten) Hydroxylgruppen bestimmt.

K. BERNAUER, Basel

Die Struktur des Calebassins ist durch Röntgenanalyse bestätigt worden. Kann auf Grund der Röntgendaten eine Aussage gemacht werden, wie genau der am Dreiding-Modell geschätzte Abstand der N(b)-Atome mit dem wirklichen Abstand übereinstimmt?

H. SCHMID, Zürich

Wie bereits im Vortrag erwähnt wurde, beträgt der röntgenographisch ermittelte Abstand zwischen den beiden quartären Zentren N(b) und N'(b) im Caracurin-II-dimethosalz 8,6 Å (A. T. MCPHAIL und G. A. SIM, 1961). Der entsprechende Abstand im C-Toxiferin, C-Dihydrotoxiferin oder Alloferin ist nach Schätzungen an Dreiding-Modellen mit ca. 14 Å einzusetzen. Für Calebassin führen Modellbetrachtungen zu einem N(b)-N'(b)-Abstand von ca. 10,5 Å. Aus der Röntgenstrukturanalyse des Calebassins (M. FEHLMANN, H. KOYAMA und A. NIGGLI, 1965) ließ sich die Distanz von 10,1 Å erhalten<sup>2</sup>. Die Schätzungen an Modellen scheinen somit halbwegs zuverlässige Werte zu liefern, sofern es sich um relativ starre Molekeln handelt.

Man darf wohl annehmen, daß der N(b)—N'(b)-Abstand im C-Alkaloid D sehr ähnlich demjenigen von Caracurin-II-dimethosalz ist. Ein Vergleich der HD-Dosen und der N(b)—N'(b)-Abstände dreier Alkaloide der C-Dihydrotoxiferin-Familie ist nachstehend aufgeführt:

	N(b)—N'(b)(Å)	HD ( $\gamma$ /kg Maus)
C-Dihydrotoxiferin	$\approx 14$	30
C-Calebassin	10,1	240
C-Alkaloid D	$\approx 8,6$	1100

F. FOLDES, New York

The duration of action of 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  toxiferine is about 3 times longer (60 min) than that of 125  $\mu\text{g}/\text{kg}$  diallyl-nor-toxiferine (20 min). Repeated doses of 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  toxiferine produce again relaxation of 60 min duration. Repeated 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  doses of diallyl-nor-toxiferine produce 20 min relaxation. This indicates that with appropriate doses there is no clinical evidence of cumulation with diallyl-nor-toxiferine. In our experience the duration of action of diallyl-nor-toxiferine is about the same as that of corresponding doses of d-tubocurarine or gallamine. The main advantage of diallyl-nor-toxiferine is its selectivity and the absence of ganglionic blocking action or histamine releasing effect.

A. FÜRST, Basel

In meiner Arbeitsgruppe bei Hoffmann-La Roche haben wir eine Anzahl bis-quartäre Derivate des nor-Toxiferins synthetisiert. – Bei der Prüfung durch unsere Pharmakologen zeigte das Diallylderivat, das *Alloferin*, die günstigsten Eigenschaften.

<sup>2</sup> Der Referent dankt Herrn Prof. A. NIGGLI (Zürich) bestens für diese jetzt vorgenommene Berechnung.

