

Geschichte der Curareforschung

Autor(en): **Karrer, P.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **22 (1966)**

PDF erstellt am: **21.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307654>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

EINLEITENDE VORTRÄGE
RAPPORTS D'INTRODUCTION
INTRODUCTORY REPORTS

DK: 615.785.3:610(09)

Geschichte der Curareforschung

P. KARRER, Zürich

Zunächst möchte ich dem Vorstand der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften und insbesondere ihrem Generalsekretär Herrn Prof. A. GIGON herzlich danken, daß sie sich bereit erklärt haben, die Organisation eines Curare-Symposiums zu übernehmen. Die Abhaltung eines solchen Symposiums wurde von verschiedenen Seiten als nützlich erachtet, da die Curareforschung in den letzten Jahrzehnten bedeutende Fortschritte gemacht und insbesondere auch die Medizin befruchtet hat.

In einem unfassenden Symposium über das Pfeilgift Curare sollten eigentlich Ethnographie, Botanik, Chemie, Pharmakologie und Medizin zu Worte kommen, denn sie alle haben Interessantes über Curare auszusagen. In einem Curare-Symposium, das im August 1957 in Rio de Janeiro stattfand, sind alle eben genannten Forschungsgebiete behandelt worden. Bei der Fülle neuer Erkenntnisse, welche die Curareforschung des letzten Jahrzehnts aufweist, werden sich die Vortragenden heute auf einzelne Probleme beschränken müssen. Als ganz kurze Einführung in die nachfolgenden Vorträge über die Chemie und Pharmakologie des Curare will ich ein paar Worte über Vorkommen und Verbreitung dieses Pfeilgiftes vorausschicken.

Alles was mit diesen äußerst wirksamen Giften zusammenhängt, war bis vor wenigen Jahren unbekannt oder unbewiesen: die Pflanzen, in denen sie vorkommen, die chemische Natur des Curare, sein Angriffsort im tierischen Organismus und anderes mehr.

Die ersten Berichte über südamerikanische Pfeilgifte gelangten nach Europa, nachdem europäische, hauptsächlich spanische Eroberer, wie CORTEZ, PIZARRO und andere, in diesen Halbkontinent eingedrungen waren, also vom Beginn des 16. Jahrhunderts an. Die furchtbare Wirkung dieser Gifte und wohl auch die sich jagenden wunderbaren Entdeckungen aller Art sowie die Üppigkeit der Tropenwelt bewirkten, daß sich in den Berichten dieser Chronisten Phantasie und Übertreibung breit machten und bisweilen Behauptungen aufgestellt wurden, die späteren Erfahrungen nicht standhielten. Immerhin scheint aus verschiedenen Nachrichten hervorzugehen, daß da und dort Europäer durch Giftpfeile der Eingeborenen ihr Leben einbüßten. Als MAGALHÃES die Welt umsegelte, wurde einer seiner Matrosen, der in Patagonien an Land ging, durch einen solchen vergifteten Pfeil getötet. Der Schreck über diese, vordem unbekannte Waffe war um so größer, als die tödliche Wirkung des Pfeilgiftes sehr schnell eintrat. – An solche

Erzählungen schließen sich andere an, welche von der geheimnisvollen Zubereitung und Wirkung dieser Pfeilgifte berichten.

Gute Kenner der Geschichte des Curare, wie Prof. VELLARD am Institut Français d'Etudes Andines in Lima (Peru) und andere weisen aber darauf hin, daß die wichtigste Waffe der Eingeborenen der Speer war und daß, soweit im 16. und 17. Jahrhundert auch giftige Pfeile im Kampf Verwendung fanden, diese wahrscheinlich nicht Curare, sondern ein anderes, langsamer wirkendes Gift enthielten. Dem muß allerdings entgegengehalten werden, daß in den bisher untersuchten südamerikanischen Curaregiften keine Verbindungen gefunden worden sind, deren Wirkungsweise von derjenigen der nunmehr chemisch erforschten Curarealkaloide abwich. Mit Curare vergiftete Pfeile wurden von den Eingeborenen Südamerikas zum Töten von Tieren (Vögeln, Affen) gebraucht. Darauf scheint auch der Name «Curare» selbst hinzudeuten. Er wird von einem Wort «Ourary» abgeleitet, das in der Sprache der Tupi-Indianer vorkommt und so viel bedeutet wie «eine Flüssigkeit, mit der sich Vögel töten lassen».

Nach VELLARD wurden Europäer mit dem südamerikanischen Curare erst im 18. Jahrhundert näher bekannt, als europäische Reisende, wie RALEIGH, CONDAMINE, ULLOA und insbesondere ALEXANDER VON HUMBOLDT, jene Länder besuchten.

Curare wird heute in einem Gebiet gewonnen, welches vom Norden des Halbkontinents bis ins obere Amazonasgebiet, also von 10° nördlicher bis 15° südlicher Breite liegt und sich von West nach Ost über etwa 20 Längengrade ausdehnt. Aber die Art der Zubereitung der Pfeilgifte in diesem großen Territorium ist sehr verschieden.

In Columbien stellen die Eingeborenen ein Pfeilgift her, das aus einer giftigen Kröte (*Phyllobatus melanorrhinus*) gewonnen wird. Es ist chemisch noch wenig untersucht und dürfte vielleicht bufotoxin-ähnliche Giftstoffe enthalten.

Das wichtigste südamerikanische Pfeilgift ist dasjenige Curare, welches die Eingeborenen im Orinocogebiet, im Gebiet des oberen Amazonas, in British Guyana, Venezuela, Ecuador, Peru usw. herstellen. Wie wir heute wissen, wird es hauptsächlich aus Rinden und Wurzeln von Lianen, Strychnosrinden, gewonnen. Nach B. A. KRUKOFF sind bis jetzt 64 verschiedene, in Süd- und Mittelamerika vorkommende Strychnaceen bekannt. Für über 20 dieser Strychnosarten ist bewiesen, daß sie curarewirksame Alkaloide enthalten und daher mehrere von ihnen für die Curarezubereitung Verwendung finden können. Häufig scheint *Strychnos toxifera* für die Curareherstellung gebraucht zu werden.

Die ältesten Angaben über die Zubereitung von Curare stammen vom spanischen Jesuitenpater JOSÉ GUMILLA, der sie im Jahre 1741 niederschrieb. Aber erst ALEXANDER VON HUMBOLDT, der während seiner berühmten Expedition im Orinoco- und oberen Amazonasgebiet (1799–1804) in Esmeralda auch das südamerikanische Pfeilgift Curare kennen lernte, gab eine recht genaue Beschreibung der Herstellung dieses Giftes.

Die zerkleinerten Strychnosrinden werden mit Wasser ausgelaugt und der wässrige Auszug nach dem Filtrieren durch ein aus Bambusblättern hergestelltes Filter auf offenem Herd bis zur Sirupkonsistenz eingedampft. Manchmal setzen die Indios den pflanzlichen Extrakten noch andere Substanzen zu, wie Köpfe oder Zähne giftiger Schlangen, die Haut giftiger Kröten oder tote, giftige Spinnen und Ameisen; häufig scheint aber ein solcher Zusatz nicht angewandt zu werden. Ob die Stärke des Giftes dadurch erhöht wird, ist unbekannt, aber nicht wahrscheinlich.

Die Indios glaubten, daß es gegen Curare Antidote gebe, z. B. Knoblauchsaff, Kochsalz (auch Meereswasser), Zucker, Urin, Tabaksaft, Sublimat, – aber die moderne Forschung hat das nicht bestätigt.

Von WILHELM P. BAUER wurden 50 verschiedene, südamerikanische Curarepräparate aus ethnographischen Sammlungen qualitativ auf deren Gehalt an Curarealkaloiden untersucht. Das älteste dieser Präparate war 140 Jahre alt. Alle diese Präparate enthielten noch die ihrem Alkaloidgehalt entsprechende Curarewirkung. Damit wird eine noch frühere Mitteilung aus unserem Institut bestätigt, daß die giftigen Alkaloide im Rohcurare während vieler Jahrzehnte erhalten bleiben.

Das aus Strychnosarten hergestellte Curare wird Calebassencurare und Topfcurare genannt, da es früher in Calebassen, Flaschenkürbissen oder in Tontöpfchen verpackt wurde. Nach BAUER waren die von ihm untersuchten südamerikanischen Pfeilgifte, die aus Gegenden östlich des Rio Negro-Orinoco-Gebietes stammten, in Calebassen, die westlich davon gefundenen in Tontöpfchen verpackt.

Calebassen- und Topfcurare enthalten als wirksame Bestandteile quartäre Basen, die der Gruppe der Indolalkaloide angehören und in den letzten Jahren konstitutionell aufgeklärt und synthetisiert werden konnten.

Die chemische Zusammensetzung der verschiedenen Calebassen- und Topfcurarepräparate ist aber keineswegs immer gleich. Innerhalb der Indolalkaloid-Gruppe trifft man bemerkenswerte Variationen in den das Curare zusammensetzenden Alkaloiden an. Das dürfte damit zusammenhängen, daß die Eingeborenen je nach den zur Verfügung stehenden Strychnosarten verschiedene Strychnosrinden zur Herstellung ihres Curare verwenden. Man hat versucht, zwei Hauptgruppen von Strychnoscurare zu unterscheiden: Pfeilgifte, in denen die Alkaloide Curarin-Calebassin überwiegen, und solche, die mehr oder weniger Toxiferin enthalten. Erstere sollen hauptsächlich im Orinoco-Rio Negro-Gebiet, letztere hauptsächlich im westlichen Amazonasbecken hergestellt werden. Scharfe Grenzen lassen sich aber wohl kaum ziehen. Diese Einteilung der Curaregifte nach den darin gefundenen Mengen bestimmter Leitalkaloide mag ein gewisses Interesse haben. Es muß aber betont werden, daß nach unseren Erfahrungen sehr verschiedenartige Zusammensetzungen der Curarepräparate möglich sind und beobachtet wurden. So haben wir z. B. in Calebassencurare, das vom Indianerstamm Isana im Flußgebiet Iça stammte, neben geringen Mengen Calebassin vier neue Alkaloide gefunden: C-Alkaloid O, C-Xanthocurin, C-Alkaloid P und

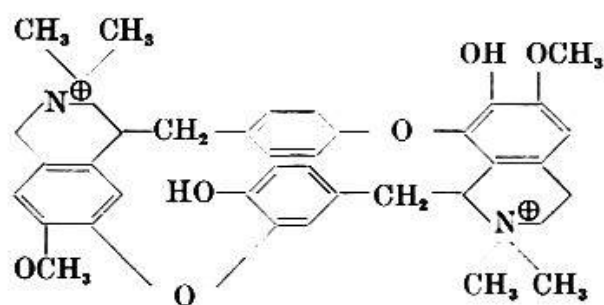
C-Guaianin, die man bisher in keinem anderen Curarepräparat nachweisen konnte.

Wie kompliziert die ganze Sachlage ist, geht auch aus Folgendem hervor: die curarisierend wirkenden Alkaloide aus Strychnaceen sind stets quartäre bzw. bi-quartäre Ammoniumsalze; tertiäre Basen fehlen in solchen Strychnaceenextrakten meistens fast vollständig. Aber einmal erhielten wir von einem meiner früheren Schüler (Dr. JAFFÉ), der in Caracas wohnt, Rinde von einer Liane, die von einem botanischen Fachmann als Rinde einer *Strychnos-toxifera*-Pflanze erkannt worden war. Während nun aber in allen *Strychnos-toxifera*-Rinden, die wir und andere Forscher untersucht hatten, stets die curarisierend wirkenden quartären Alkaloide gefunden worden waren, enthielt die erwähnte Lianenrinde aus Caracas fast nur tertiäre Alkaloide, und zwar diejenigen, die durch Methylierung in die bekannten quartären Verbindungen übergehen, die bisher immer aus solchen Strychnaceen erhalten worden waren (d. h. Curarin, Calebassin, Toxiferin usw.). Es ist dies der erste in der Literatur beschriebene Fall, daß statt quartären tertiäre Alkaloide aus *Strychnos-toxifera*-Rinde isoliert worden sind. – Für die Forschung war die Auffindung der tertiären Alkaloide von sehr großer Bedeutung, weil diese der Konstitutionsaufklärung leichter zugänglich waren als die quartären Verbindungen.

Dort, wo die Strychnospflanzen nicht mehr gedeihen, besonders gegen die Anden hin, erzeugen die Indianer Pfeilgifte, die hauptsächlich aus Menispermaceen der Gattung *Chondodendron* gewonnen werden. Man bezeichnet dieses Curare auch als Tubencurare, ein Name, der ebenfalls auf die Verpackungsart zurückzuführen ist.

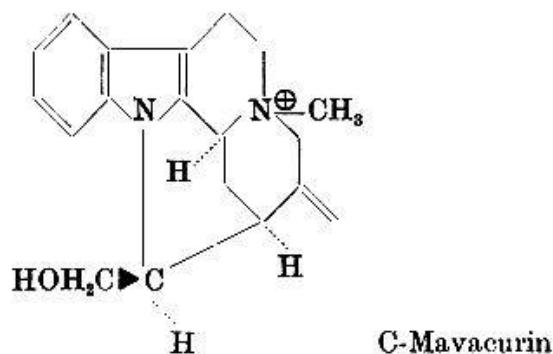
Tubencurare enthält andere curarisierend wirkende Alkaloide als Calebassencurare, nämlich Di-isochinolin-Verbindungen, wie das d-Tubocurarin, das von WINTERSTEINER und KING aufgeklärt worden ist.

Tubocurarin war die erste natürlich vorkommende, curarisierend wirkende Verbindung, die unter dem Namen Intocostrin in die Medizin eingeführt wurde. Ihre Curarewirkung ist aber, verglichen mit jener verschiedener Calebassencurarealkaloide verhältnismäßig bescheiden. In dem nachfolgenden Vortrag von Prof. SCHMID über die Chemie der Curarealkaloide werden nur die Calebassencurarealkaloide besprochen werden, die Indolderivate sind.



d-Tubocurarin

Strychnosarten kommen nicht nur in Südamerika, sondern auch in Asien und gewissen Gegenden Afrikas vor. Bemerkenswerterweise sind aber die Inhaltsstoffe der südamerikanischen Strychnaceen von denjenigen der asiatischen ganz verschieden. In den Rinden vieler südamerikanischer Strychnaceen findet man, wie erwähnt, curarisierend wirkende Verbindungen, welche mono-quartäre oder di-quartäre Salze von Indolderivaten sind, während Rinden und andere Organe von asiatischen Strychnosarten vornehmlich *tertiäre* Amine, wie die Alkaloide Strychnin, Brucin, Vomycin u. a., enthalten, die wohl sehr giftig sind, jedoch nicht curarisierend wirken. Nun ist es ganz kürzlich doch gelungen, in der Wurzelrinde von *Strychnos nuxvomica*, einer asiatischen Strychnosart, C-Mavacurin aufzufinden, das in südamerikanischen Strychnosrinden, neben anderen Curarealkaloiden, sehr verbreitet auftritt. C-Mavacurin ist das quartäre Salz einer Indolverbindung, die mit anderen Calebassencurare-Alkaloiden aufs engste verwandt ist.



Durch das Auffinden dieser Verbindung in *S. nuxvomica* ist eine Brücke zwischen den Inhaltsstoffen südamerikanischer und einer asiatischen Strychnosart geschlagen worden.

Die Frage, in welchen Organen der Strychnospflanzen (Wurzeln, Stamm, Blätter, Blüten) sich die einzelnen Curarealkaloide vorfinden, ist noch nicht systematisch untersucht worden. Daß in dieser Hinsicht Unterschiede vorhanden sind, kann aber nach neueren Forschungen nicht bezweifelt werden. Auch über die Biogenese der Curarealkaloide ist noch wenig bekannt.

Der große Schreck, der sich vieler Europäer in früheren Zeiten bemächtigte, wenn von Curare die Rede war, beruhte zu einem nicht geringen Teil auf dessen außerordentlicher Toxizität. Die minimale tödliche Dosis beträgt im Mäusetest bei verschiedenen Calebassencurarealkaloiden 3 γ bis 20 mg pro kg Tiergewicht. Die letale Dosis von 3 γ pro kg Tiergewicht bedeutet, daß man mit 1 g dieser Verbindungen ca. 100–300 Tonnen Mäuse tödlich vergiften könnte. Toxizität und Curarewirkung werden durch die Feinstruktur der Molekel stark beeinflußt.

Für den Chemiker war die Bearbeitung der Calebassencurarealkaloide von besonderem Reiz, weil es sich bei ihnen um eine Gruppe nahe verwandter Verbindungen handelt, die ein neues Beispiel der großen Mannigfaltigkeit und Abwandelbarkeit der Indolverbindungen ist.

Bis jetzt sind über 50 reine Indolalkaloide aus Calebassencurare und Strychnosrinden verschiedener Art isoliert worden. Die Trennung und Herstellung der reinen Substanzen war, auch wenn sie Monate und Jahre lang dauerte, keineswegs eine langweilige Angelegenheit; man empfand sie im Gegenteil als spannend. Und diese Spannung hielt an, bis jedes reine Curarealkaloid – es waren manchmal nur einige Milligramm – in einem sauberen Röhrchen lag und nun der chemischen Erforschung wartete. Wie das geschah, wird Ihnen Herr Prof. H. SCHMID in seinem Vortrag erzählen.

Zusammenfassung

Die von den Indianern Südamerikas erzeugten Curaregifte lassen sich nach ihrer chemischen Zusammensetzung in zwei Gruppen einteilen:

- *Calebassen-* oder *Topfcurare* (benannt nach der Verpackungsart: Calebassen [= Flaschenkürbisse] bzw. Tontöpfchen) sowie
- *Tubencurare* (verpackt in Bambustuben).

Calebassen- und Tubencurare enthalten als toxische, curarisierend wirkende Verbindungen Indolalkaloide mit zwei quartären Ammoniumgruppen in ihren Molekeln; im Tubencurare sind Di-isoquinolin-Verbindungen als wirksame Alkaloide vorhanden. Nur Calebassencurare (= Topfcurare) wird hier näher besprochen; es ist das giftigste aller bekannten Pfeilgifte. Den Eingeborenen Südamerikas dienen zur Herstellung von Calebassencurare Rinden und Wurzeln verschiedener Strychnosarten, Lianen, die in den nördlichen Gebieten Südamerikas heimisch sind.

Aus solchen Strychnospflanzen und aus Curarepräparaten, die von Indianerstämmen erzeugt wurden, konnten bis heute ca. 50 reine Alkaloide isoliert und zum Teil in ihrer Konstitution aufgeklärt und synthetisiert werden.

Von asiatischen und afrikanischen Strychnosarten glaubte man bisher, daß sie keine Alkaloide vom Charakter quartärer Ammoniumsalze enthielten und daher auch nicht curarisierend sind. Neueste Untersuchungen führten aber zur Erkenntnis, daß ein in südamerikanischen Strychnosarten verbreitetes quartäres Indolalkaloid, Mavacurin, auch in einer in Asien beheimateten Strychnosart (*S. nux vomica*) vorkommt.

Résumé

On distingue du point de vue structure chimique 2 groupes parmi les curares préparés par les Indiens d'Amérique du Sud:

- *les curares de calebasse* (curare de pot),
- *les curares en tubes* (curare de bambou).

Les curares de calebasse et en tube contiennent dans leurs molécules, comme substances toxiques responsables de l'effet curarisant, des alcaloïdes à noyau indole avec 2 groupes ammonium quaternaire; pour les curares en tube, les alcaloïdes actifs contiennent des fonctions di-isoquinoline. Nous

tratteremo qui essenzialmente dei curares di calebasse. C'è il più potente «poison de flèche» conosciuto. Gli indigeni dell'America del Sud utilizzano per la preparazione dei curares di calebasse le scorze e le radici di differenti strychnos, cioè di liane diffuse nel nord dell'America del Sud.

Una cinquantina di alcaloidi puri sono stati isolati a partire dai strychnos e dalle preparazioni di curare fabbricate dagli Indiani; si è potuta stabilire la struttura chimica di alcuni, si è potuta sintetizzare. Finché recentemente, si credeva che gli strychnos dell'Asia e dell'Africa non contenevano alcaloidi a funzioni ammonio quaternarie e non avevano quindi proprietà curarizzanti. Da nuove ricerche si è appreso che un alcaloide diffuso nei strychnos dell'America del Sud, la Mavacurina, si trova anche in uno strychnos dell'Asia.

Riassunto

I veleni curarizzanti fabbricati dagli indiani dell'America del sud possono essere divisi in due gruppi, a seconda della loro composizione chimica:

- Il curaro cosiddetto *calebasse* o *da vaso* (denominato secondo il modo di imballaggio: calebasse = zucca a forma di bottiglia, rispettivamente vaso d'argilla), come pure
- il *curaro da tubo* (imballato in tubi di bambù).

Il curaro calebasse e quello da tubo contengono quali sostanze tossiche e curarizzanti alcaloidi dell'indolo con due gruppi d'ammonio quaternari nelle loro molecole; nel curaro da tubo si trovano quali alcaloidi attivi dei composti della di-isochinolina. Nel presente lavoro si discute ampiamente solo il curaro cosiddetto calebasse (o da vaso); si tratta del più velenoso di tutti i veleni da freccia che si conoscano. Gli indigeni dell'America del sud si servono per la fabbricazione del curaro calebasse della corteccia e della radice di diverse qualità di Strychnos, come pure di liane che crescono nelle regioni nordiche dell'America del sud. Da tali piante Strychnos e dai preparati curarizzanti fabbricati dalle tribù indiane, si riuscirono ad isolare fino ad oggi circa 50 alcaloidi puri, che furono poi in parte esaminati nella loro costituzione chimica e sintetizzati.

Fino ad oggi si è sempre creduto che le piante Strychnos provenienti dall'Asia e dall'Africa non contengono alcaloidi del tipo dei sali d'ammonio quaternari e che perciò non hanno nessun effetto curarizzante. Le ricerche più recenti misero in evidenza però che un alcaloide quaternario dell'indolo, la Mavacurina, comune nelle piante Strychnos dell'America del sud, si trova anche in una specie di piante Strychnos, comuni in Asia.

Summary

The curare poisons made by the South American Indians can be divided by their chemical composition into two groups:

- *Calabash or pot curare* (known by the mode of packing: calabash = flask-shaped gourd, or clay pot)
- *Tube curare* (packed in bamboo tubes).

Calabash and tube curares contain toxic, curarising indol alkaloids with two quaternary ammonium groups in their molecules; in tube curare diisochinolin compounds are present as active alkaloids. Only calabash curare (= pot curare) will be described in detail here; it is the most poisonous of the arrow poisons known. The natives of South America make calabash curare from the bark and roots of different strychnos types of liana which grow in the northern regions of South America.

From these strychnos plants and from the curare preparations which the Indian tribes make, about 50 pure alkaloids have as yet been isolated, and partly analysed and synthesised.

Up to now it was believed that the Asiatic and the African varieties of strychnos plants contained no alkaloids of the nature of quaternary ammonium salts and therefore were not curarising in action. The newest investigations, however, have shown that a quaternary indol alkaloid which is widespread in South American varieties of strychnos, Mavacurin, is also present in a sort of strychnos indigenous to Asia.

Adresse des Autors: Prof. Dr. P. Karrer, Spyristeig 30, 8044 Zürich.