

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: Curare in Biologie und Medizin

Autor: Frey, R. / Fischer, F.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307655>

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: 30.04.2026

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

Curare in Biologie und Medizin

R. FREY und F. FISCHER, Mainz

Die größte Entdeckung der Curareforschung machte vor einigen Jahrtausenden der unbekannte Mediziner eines aus dem Norden nach Südamerika einwandernden Indianerstammes: die muskellähmende Wirkung einiger Schlingpflanzenauszüge. Die nach Geheimrezepten hergestellten «Curare»-Zubereitungen dienten als Pfeilgifte zur Jagd und zur Tötung von Mensch und Tier, oral wegen ihrer Histamin freisetzenden Wirkung als Stomachica. Wie die griechische Bezeichnung «toxikon» (davon toxisch, Toxikologie), zu deutsch «Bogen», andeutet, ist der Begriff des Giftes seit Urzeiten mit dem Pfeil verbunden. Schon wenige Jahre nach der ersten Erdumsegelung (MAGELLAN 1519) drang die Kunde von den geheimnisvollen und bei parenteraler Zufuhr in geringsten Mengen tödlichen «Curare»-Zubereitungen nach Europa. «Kaum hat ein damit versehener Pfeil eine Wunde gemacht, als auch schon aus dem Verwundeten das Leben entflieht», schreibt 1639 der Jesuitenpater D'ACUNA.

Die ersten Versuche mit Curare wurden an Säugetieren und Vögeln durchgeführt (HERRISANT 1761). Als man erkannte, daß nach Curareverabreichung der Tod durch Lähmung der Atemmuskulatur eintritt, gelang es bald, Warmblüter durch künstliche Beatmung über ein Tracheostoma am Leben zu halten (BRODIE 1811). 1857 klärte CLAUDE BERNARD den Wirkungsmechanismus auf. Curare ist ein spezifisches Synapsengift der Reizübertragung von der motorischen Nervenendplatte auf den quergestreiften Muskel.

Vorschläge zur Anwendung von Curare bei Erkrankungen wie Tollwut, Tetanus, Chorea, Epilepsie, Eklampsie, spastischer Paralyse und Strychninvergiftung, sowie zur Verbesserung der Narkose und Reposition von Frakturen gehen bis in das 19. Jahrhundert zurück. In einem Spezialitätenverzeichnis aus dem Jahre 1887 findet man die Angabe: «Curarin sulfuricum, subcutan gegen Tetanus und Tollwut, $\frac{1}{2}$ Pravazspritze einer 1%igen Lösung pro dosi». Die frühen therapeutischen Versuche zur Linderung der Tetanuskrämpfe nach der Schlacht bei Königgrätz (BUSCH 1866) und in Königsberg (LAEWEN 1910) schlugen genau so fehl wie die erste klinische Anwendung von Curare zur Verbesserung der Muskellerschlaffung während der Narkose (LAEWEN 1912), obwohl die technischen Voraussetzungen hierzu schon gegeben waren: die endotracheale Intubation (KUHN 1901), die Sauerstoffdiffusionsatmung (VOLHARD 1906) und die Überdruckbeatmung (SAUERBRUCH 1906).

Es fehlten für eine erfolgreiche Anwendung von Curare gereinigte und standardisierte Präparate. Weiterhin fehlten die physiologischen und pharmakologischen Grundlagen. Die erfolglose Curareanwendung bei der Behandlung des Tetanus veranlaßte BOEHM noch 1920 in seiner Darstellung «Curare und Curarealkaloide» auszusagen, daß «Curare nicht viel mehr als eine Art naturgeschichtliche Curiosität» bedeute.

Erst 1940 wagte BENNETT mit Hilfe gereinigter und biologisch standardisierter Curarezubereitungen eine Linderung der Muskelkrämpfe beim Cardiazol- und Elektroschock zur Behandlung psychiatrischer Patienten. Angeregt durch die wachsende Erfahrung und die erzielten günstigen Ergebnisse bei der Curareanwendung in der Psychiatrie benutzten die kanadischen Anästhesisten GRIFFITH und JOHNSON 1942 Curare zur Relaxation der Muskulatur während der Operation. Die Anwendungsmöglichkeit des Curare wurde in den folgenden Jahren sorgfältig erforscht (CULLEN und GROSS 1943; WATERS 1944). Man erkannte, daß Curare in Kombination mit Äther oder Lachgas eine sichere und zuverlässige Durchführung der Narkose gestattet. Die Methode hatte durch die damals in der Anästhesiologie bereits verbreitete endotracheale Intubation und künstliche Beatmung endgültig ihre Gefährlichkeit verloren.

Die Muskelrelaxantien traten jetzt einen Siegeszug über die ganze Erde an, der nicht hinter dem ein Jahrhundert zuvor erlebten des Äthers zurückstand. Meilensteine an dieser Via regia waren:

1. *Die chemische Reindarstellung und Aufklärung der Strukturformeln der wirksamsten Bestandteile des Tubocurare und Calebassencurare.* 1935 gelang KING die Isolierung und Aufklärung der chemischen Struktur des d-Tubocurarin sowie des Dimethyl-d-Tubocurarin, das wegen seiner kürzeren Wirkung und damit besseren Steuerbarkeit besondere klinische Bedeutung erlangt hat. Es standen damit definierte Alkaloide mit konstanter Wirkung für die klinischen Untersuchungen zur Verfügung.

Im gleichen Zeitabschnitt isolierten WIELAND, KARRER und ihre Mitarbeiter eine große Zahl von Alkaloiden aus Calebassencurare. 1958 klärte die Züricher Arbeitsgruppe von KARRER die chemische Konstitution des Calebassencurare C-Toxiferin I auf.

2. *Die Aufklärung der Beziehung zwischen chemischer Konstitution und Wirkung.* Die Kenntnis eines unterschiedlichen Verhaltens von zwei Molekülformen führte zur Einteilung der Muskelrelaxantien in Leptocurare-substanzen mit einer depolarisierenden und Pachycurare-substanzen mit einer nicht-depolarisierenden Wirkung (BOVET und BOVET-NITTI 1949). Die Untersuchungen von PATON und ZAIMIS (1949) zeigten, daß Substanzen maximal relaxierend wirken, wenn zwei quaternäre Ammoniumgruppen als biologisch wirksame Gruppen durch Molekülbrücken von 10 C-Atomen in einem Abstand von etwa 14 Å entfernt sind. Das Decamethonium wurde zum Prototyp eines depolarisierenden Muskelrelaxans.

3. *Die dadurch eröffnete Möglichkeit der Vollsynthese muskelerschlaffender Mittel,* wie Gallamin (Erforschung durch BOVET und BOVET-NITTI 1949;

HUGUENARD und BOUÉ 1948; MUSHIN 1949) und Succinylcholin (Erforschung durch BOVET und BOVET-NITTI 1949; PHILIPPS 1949; THESLEFF 1951; BRÜCKE 1951; MAYERHOFER 1951; BOURNE 1952; FOLDES 1952).

4. *Die synthetische Herstellung des C-Toxiferin I und des Diallyl-nor-Toxiferin.* Die Synthese des C-Toxiferin I aus dem Wieland-Gumlich-Aldehyd erfolgte 1959 durch die Arbeitsgruppe von KARRER. Da sich C-Toxiferin I als ein lang und stark wirksames Muskelrelaxans erwies (WASER und HARBECK 1959; FREY und SEEGER 1961; FOLDES u. Mitarb. 1961; HÜGIN und KISSLING 1961), wurde mit dem Ziel, ein Relaxans mit den gleichen minimalen Nebenwirkungen, aber kürzerer Wirkungsdauer, der Klinik zur Verfügung stellen zu können, das Diallyl-nor-Toxiferin synthetisiert (FÜRST, BOLLER und ELS).

5. *Die Aufklärung des Wirkungsortes der Muskelrelaxantien mittels ihrer radioaktiven Markierung* (WASER 1965).

Die Charakteristika der depolarisierenden Relaxantien sind variabel und abhängig von der Dauer der Anwendung. Die individuelle Empfindlichkeit ist wesentlich ausgeprägter als diejenige gegenüber nicht-depolarisierenden. Nach längerer Anwendung und zahlreichen Repetitionsdosen ist die Wirkungsdauer oft wesentlich verlängert. Der Muskeler schlaffung geht ein Muskelzittern voraus, das zu Muskelschmerzen führt. Succinylcholin wird von der Pseudocholinesterase abgebaut. Decamethonium wird durch die Niere ausgeschieden.

Die Charakteristika der nicht-depolarisierenden Substanzen sind von der Anwendungsdauer unabhängig. Der durch diese Pharmaka erzeugte neuromuskuläre Block ist zuverlässig durch Anticholinesterasen antagonisierbar. Verschieden groß sind endogene Histaminfreisetzung, ganglioplegische und parasymphaticomimetische Nebenwirkungen. Die Kumulation ist unterschiedlich. Die Elimination der Substanzen erfolgt durch die Nieren.

Das für die Anwendung in der Klinik wünschenswerte Relaxans sollte kurzwirkend und somit gut steuerbar sein, die Depolarisation verhindern und somit antagonisierbar sein, sowie keine wesentlichen Nebenwirkungen haben.

Experimente an wachen Versuchspersonen sind am besten geeignet, allein auf das Relaxans zurückzuführende Wirkungen und Nebenwirkungen zu erfassen. Der Selbstversuch gibt dem wachen Beobachter tiefe Einblicke in die Wirkung der zu untersuchenden Substanz. Abb. 1 zeigt den Verlauf eines Selbstversuches (FREY 1953) mit graphischer Darstellung von Vitalkapazität, Greifkraft, Blutdruck und Pulsfrequenz. Die d-Tubocurarin-Dosis betrug 0,17 mg/kg, die Injektionsgeschwindigkeit 2 sec.

Die Vitalkapazität sinkt schon nach 3 min auf ihren tiefsten Wert und erreicht nach etwa 12 min wieder den Ausgangswert. Die Beeinträchtigung der Greifkraft ist stärker als die der Vitalkapazität, tritt jedoch langsamer ein. Pulsfrequenz und Blutdruck steigen (bedingt durch Angstgefühl) nach 3 min auf einen Höchstwert an und erreichen nach etwa 10 min wieder den Ausgangswert.

2 min nach der Injektion treten Schwere der Augenlider, verschwommenes Sehen, Wärmewallung zum Kopf und leichte Benommenheit auf.

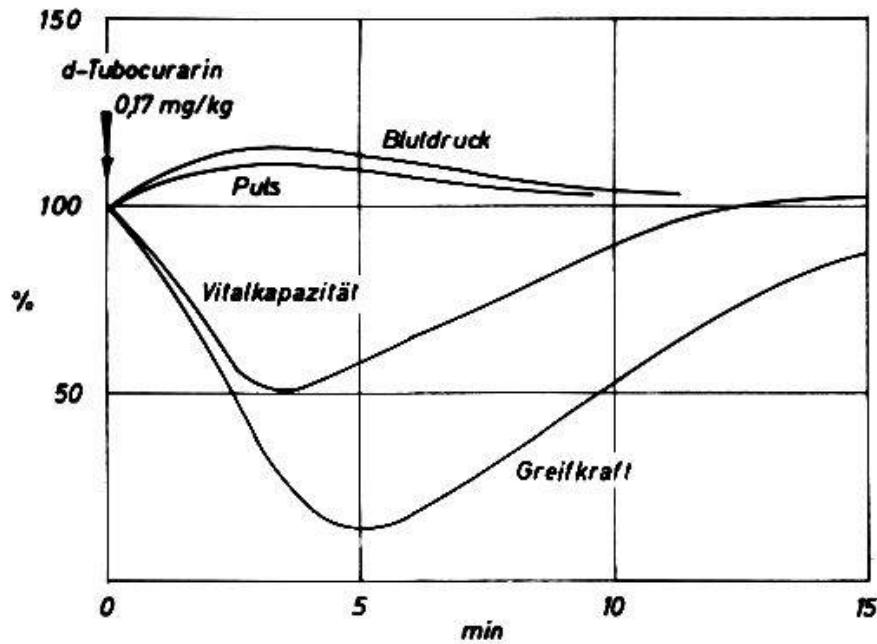


Abb. 1. Wirkung von d-Tubocurarin (0,17 mg/kg) auf Vitalkapazität, Greifkraft, Puls und Blutdruck (Selbstversuch, FREY 1953).

3 min nach der Injektion fallen die Augen zu, der Kiefer wird schwer und kann nicht mehr gehalten werden. Es tritt Tränensekretion auf. Das Schlucken des Speichels ist erschwert. Das Interesse konzentriert sich auf die Atmung. Alle Geräusche sind laut. Bewegungsversuche sind ohne Kraft. Die Stimmung ähnelt einem leichten Rauschzustand mit Ataxie, Kraftlosigkeit, Schwindel und Introversion.

4 min nach der Injektion ist die willkürliche Muskulatur mit Ausnahme der Interkostal- und Zwerchfellmuskulatur weitgehend gelähmt. Sprechen und Schlucken sind nicht mehr möglich.

6 min nach der Injektion hat die Wirkung ihren Höhepunkt überschritten. Der Kontakt mit der Umwelt wird wieder aufgenommen.

10 min nach der Injektion kann der Kiefer noch nicht sicher gehalten werden.

40 min nach der Injektion ist die Wirkung bis auf eine Erschwerung der Adaptation und Konvergenz abgeklungen.

100 min nach der Injektion ist eine Unsicherheit beim Gehen nicht vorhanden. Es besteht ein Zustand wie nach körperlicher Anstrengung.

Diese Erfahrung wird durch die anderer Beobachter ergänzt (PREYER 1865; PRESSCOTT 1946; HÜGIN 1947; HEUSCHER und SCHOELLY 1948; SMITH 1947; MOSER 1949; UNNA 1950; GNÜCHTEL 1950).

Vergleicht man den Ablauf der Lähmung durch d-Tubocurarin mit der durch andere Muskelrelaxantien, so ergibt sich kein wesentlicher Unterschied. Die Muskellähmung vollzieht sich beim Menschen in folgender Reihenfolge: Augen- und Lidmuskulatur, Muskulatur der oberen Gliedmaßen, Muskulatur der unteren Gliedmaßen, Bauchmuskulatur, untere Interkostalmuskulatur, obere Interkostalmuskulatur, Zwerchfell, Zehen- und Finger-muskulatur.

Abb. 2 zeigt die Wirkung verschiedener Relaxantien auf Vitalkapazität und Greifkraft (SEEGER u. Mitarb. 1962). Diallyl-nor-Toxiferin, C-Toxiferin I, Dimethyl-d-Tubocurarin und Succinylcholin wurden in gewichtsäquivalenten Dosen angewandt. Alle Substanzen beeinträchtigen die Greifkraft

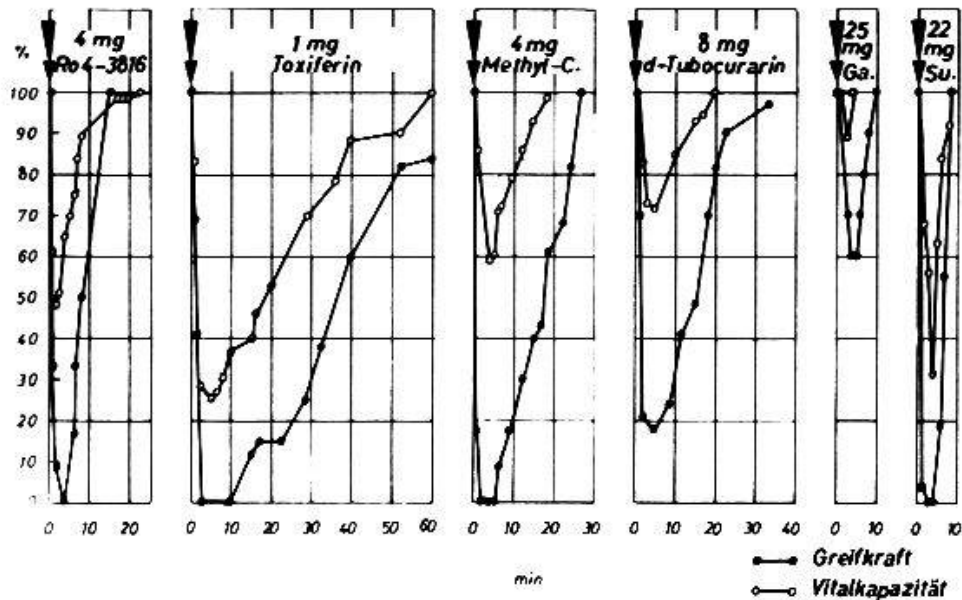


Abb. 2. Lähmungsablauf an Vitalkapazität und Greifkraft nach Injektion von Ro 4-3816 (Diallyl-nor-Toxiferin), C-Toxiferin I, Dimethyl-d-Tubocurarin, d-Tubocurarin, Gallamin und Succinylcholin bei derselben Versuchsperson. Injektionsgeschwindigkeit 5 sec. Die Dosen von d-Tubocurarin und Gallamin sind nicht äquivalent (SEGER u. Mitarb. 1962).

stärker als die Vitalkapazität. Die Lähmung der Atemmuskulatur bildet sich vor der der Skelettmuskulatur zurück.

Ein Vergleich äquivalenter Erschlaffungs-dosen zeigt, daß die *Wirkungsstärke* des C-Toxiferin I 4mal, die des Decamethonium 2mal größer ist als die des Diallyl-nor-Toxiferin. Dimethyl-d-Tubocurarin ist gleich stark wirksam wie Diallyl-nor-Toxiferin. d-Tubocurarin hat die Hälfte, Succinylcholin ein Fünftel und Gallamin ein Zehntel der Wirkungsstärke des Diallyl-nor-Toxiferin.

Die *Wirkungsdauer* nimmt in der Reihenfolge C-Toxiferin I, d-Tubocurarin, Dimethyl-d-Tubocurarin, Gallamin, Decamethonium, Diallyl-nor-Toxiferin, Succinylcholin ab.

Wirkungsstärke und Wirkungsdauer der Relaxantien sind von Dosis, Applikationsart, Injektionsgeschwindigkeit, Temperatur, Beatmungstechnik, Narcotica, physiologischem und pathologischem Zustand des Patienten abhängig.

Durch Anwendung kleiner Dosen kann eine «lissive» Wirkung erzielt werden, die bei multipler Sklerose, Athetose, Parkinsonismus, Tremor, unwillkürlichen Bewegungen, spastischem Schiefhals wesentliche Linderungen erreichen läßt. Nach HOTOVY (1952) beträgt die lissive Dosis etwa 7% der paralytischen.

Die Muskelrelaxantien sind bei *oral*er Anwendung praktisch unwirksam. In der Regel wird die *intravenöse*, seltener die *intramuskuläre* Applikationsform gewählt.

Abb. 3 und 4 zeigen die Wirkung gleicher Dosen des C-Toxiferin I auf Vitalkapazität und Greifkraft derselben Versuchsperson bei Änderung der

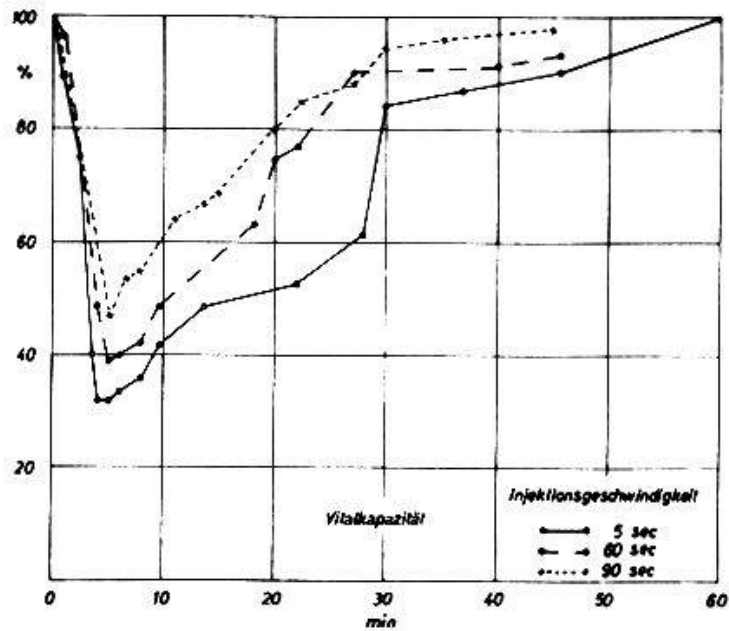


Abb. 3. Wirkung gleicher Dosen C-Toxiferin I ($23 \mu\text{g}/\text{kg}$) auf die Vitalkapazität derselben Versuchsperson bei Änderung der Injektionsgeschwindigkeit (FREY und SEEGER 1961).

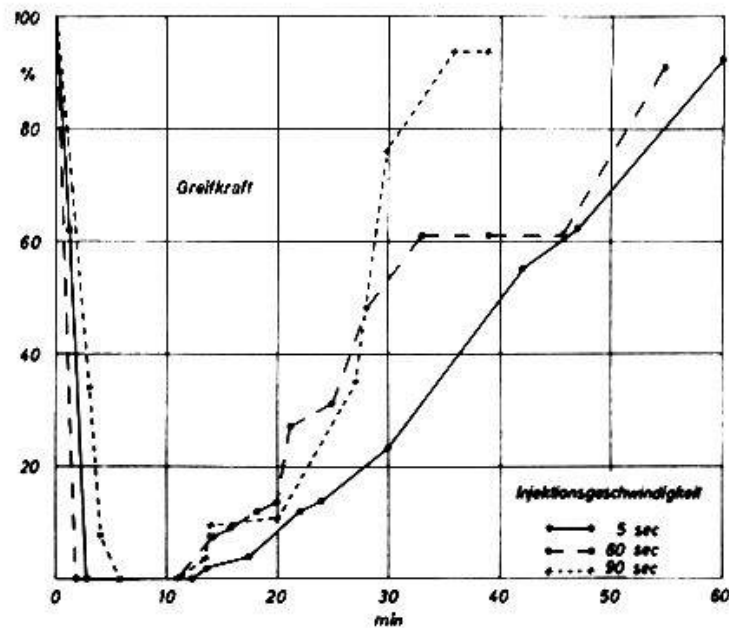


Abb. 4. Wirkung gleicher Dosen C-Toxiferin I ($23 \mu\text{g}/\text{kg}$) auf die Greifkraft derselben Versuchsperson bei Änderung der Injektionsgeschwindigkeit (FREY und SEEGER 1961).

Injektionsgeschwindigkeit. Schnellere Injektion führt zu einer stärkeren und länger anhaltenden Wirkung (FREY und SEEGER 1961). Bei extrem langsamer intravenöser Applikation würde man sich den Verhältnissen der intramuskulären Injektion nähern. Ein Selbstversuch von HÜGIN (1947) ergab, daß 10 mg d-Tubocurarin bei sehr langsamer intravenöser Injektion (8 min) nur zu einem Ermüdungsgefühl führen.

Hypothermie verändert je nach dem Typ des Relaxans Wirkungsstärke

und Wirkungsdauer (BIGLAND 1958; ZAIMIS 1958; CANNARD 1959). Das Eintreten der Wirkung der depolarisierenden Substanzen ist bei erniedrigter Körpertemperatur verzögert, die Intensität der Wirkung verstärkt und die Wirkungsdauer verlängert. Dagegen ist die Wirkung der nicht-depolarisierenden Substanzen gehemmt.

Hyperventilation und *Hypoventilation* verschieben über den pH-Wert des Blutes die Dissoziation der Relaxantien und damit ihre Wirkungsstärke und Wirkungsdauer (DUNDEE 1952; PAYNE 1958; UTING 1963; BARAKA 1964).

Die Wirkung der Relaxantien ist von der *Tiefe der Narkose* und dem *Narkosemittel* abhängig. So verstärken Halothan und Äther die Wirkung aller nicht-depolarisierenden Substanzen. Der durch depolarisierende Substanzen hervorgerufene neuromuskuläre Block wird durch die genannten Inhalationsnarcotica nicht beeinflusst oder minimal gehemmt.

In der täglichen Praxis der Klinik werden die Muskelrelaxantien nach dem *Körpergewicht* dosiert. Exakt wäre eine Dosierung entsprechend dem Quotienten aus Muskelmasse und Körperfett. Der größere extracelluläre Flüssigkeitsraum des muskulösen Menschen macht die Anwendung einer größeren Relaxansdosis notwendig.

Bei schweren *Lebererkrankungen* ist die Pseudocholinesterase-Aktivität des Plasma herabgesetzt, und somit ist ein verzögerter Abbau und eine verlängerte Wirkungsdauer des Succinylcholin zu erwarten. Alle anderen gebräuchlichen Relaxantien werden weniger oder mehr unverändert durch die Nieren ausgeschieden. Dennoch sind klinisch bei *Nierenschädigungen* keine wesentlichen Wirkungsverlängerungen zu beobachten. Auf Grund des Verteilungsmechanismus der Relaxantien und ihrer Bindung an saure Mucopolysaccharide tritt die Elimination durch die Niere erst ein, wenn eine gewisse Sättigung der Bindungsstelle eingetreten ist.

Viel wichtiger für die Wirkung der Relaxantien sind Störungen des *Wasser- und Elektrolythaushaltes*, die sowohl bei Patienten mit Stoffwechselerkrankungen, Erkrankungen des Magendarmtrakts und Karzinomen als auch besonders bei alten Menschen häufig auftreten. Patienten mit Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes zeigen eine veränderte Empfindlichkeit: Bei Dehydratation ist die neuromuskuläre Erregbarkeit herabgesetzt, bei Hyperhydratation gesteigert. Bei herabgesetzter intracellulärer Kaliumkonzentration ist die Erregbarkeit gesteigert.

Bei den Untersuchungen mit C-Toxiferin I (FREY und SEEGER 1961) und Diallyl-nor-Toxiferin (SEEGER u. Mitarb. 1962) am Menschen galt das Interesse auch der *Kumulation* bei Nachinjektion dieser Relaxantien. Die zweimalige Nachinjektion von 0,25 mg C-Toxiferin I im Abstand von 15 min ergab eine sehr starke Kumulation. Abb. 5 zeigt, daß die Kumulation von Diallyl-nor-Toxiferin gering ist. Die Injektion von 65 µg/kg beeinträchtigt die Vitalkapazität für 10, die Greifkraft für 14 min. Eine Nachinjektion derselben Dosis nach 45 min beeinflusst die Vitalkapazität für 15, die Greifkraft für 20 min.

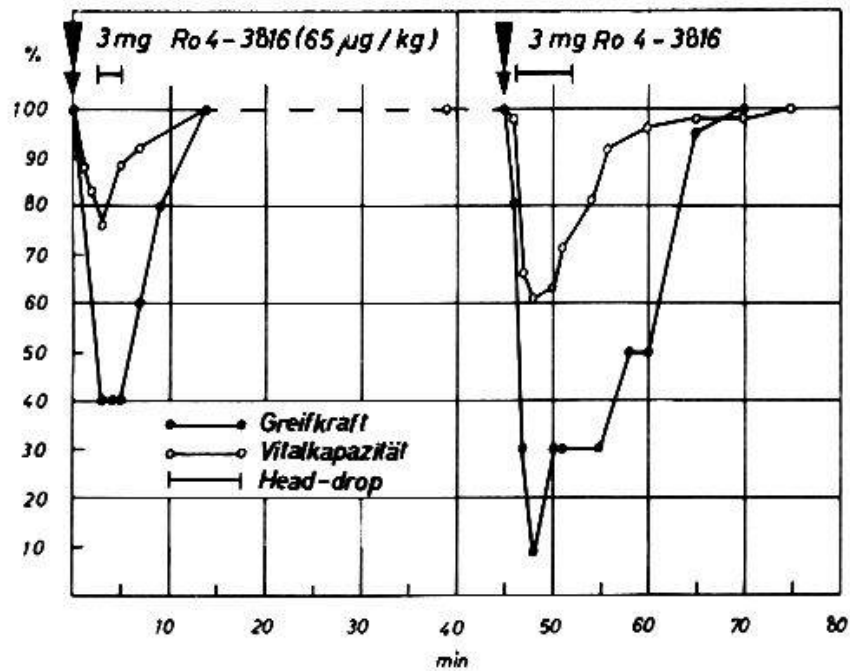


Abb. 5. Lähmungsablauf an Vitalkapazität und Greifkraft nach Injektion von 65 µg/kg Ro 4-3816 (Diallyl-nor-Toxiferin). Injektionsgeschwindigkeit 40 sec. Nach 45 min Nachinjektion derselben Dosis (SEGER u. Mitarb. 1962).

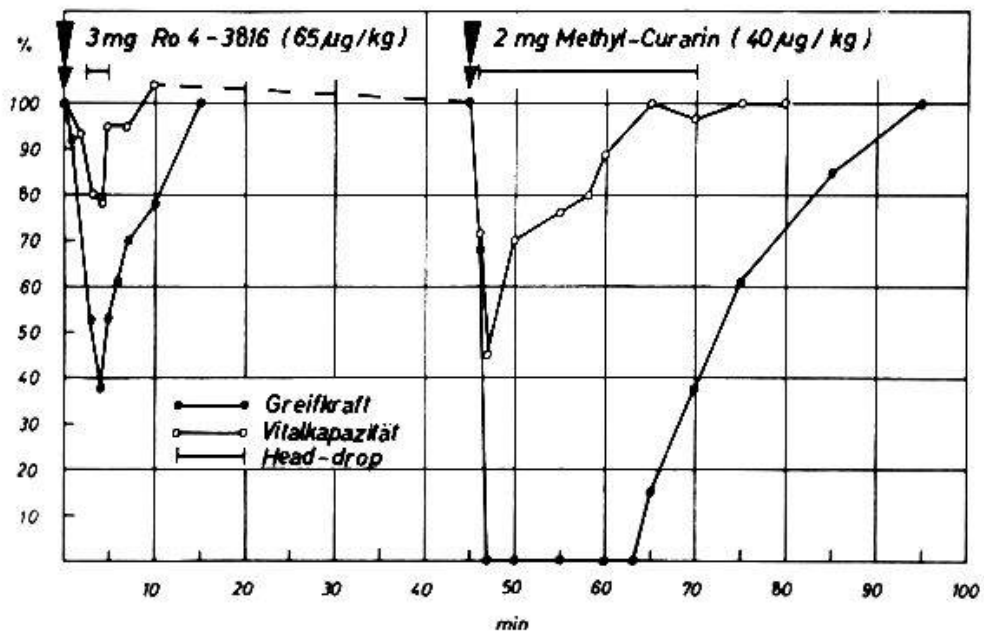


Abb. 6. Lähmungsablauf an Vitalkapazität und Greifkraft nach Injektion von 65 µg/kg Ro 4-3816 (Diallyl-nor-Toxiferin). Injektionsgeschwindigkeit 60 sec. Nach 45 min Nachinjektion von 40 µg Dimethyl-d-Tubocurarin/kg (SEGER u. Mitarb. 1962).

Abb. 6 zeigt, daß hingegen die Nachinjektion von 40 µg Dimethyl-d-Tubocurarin/kg 45 min nach der Injektion von 65 µg Diallyl-nor-Toxiferin/kg eine starke Wirkungssteigerung und Wirkungsverlängerung ergibt.

Änderungen der Herztätigkeit und des Kreislaufs können durch verschiedene Relaxantien verursacht werden. d-Tubocurarin führt im therapeutischen Bereich, selbst bei einer die lähmende Dosis übersteigenden Gabe, beim Menschen zu keiner Wirkung auf den Herzmuskel. Auch fanden sich im

Elektrokardiogramm von curarisierten Patienten mit Herzerkrankungen keine Veränderungen. d-Tubocurarin in klinischer Dosis verabfolgt stört in der Regel die Häodynamik nicht (SMITH 1947; GRAY 1948). Eine schnelle Injektion von d-Tubocurarin in großer Dosis kann infolge Ganglienblockade und Histaminfreisetzung einen Blutdruckabfall zur Folge haben (SUMMERS 1962; HEYMANS 1961; McLENNEN 1961).

Gallamin führt zu Tachykardie und Blutdrucksteigerung (DOUGHTY 1951), die auf die vagolytische Wirkung der Substanz zurückgeführt werden können.

Bei Anwendung von C-Toxiferin I und Diallyl-nor-Toxiferin in klinischen Dosen fanden wir (FREY und SEEGER 1961; SEEGER u. Mitarb. 1962) in Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Befunden (WASER und HARBECK 1959, 1962) keine Wirkung auf den Kreislauf.

Succinylcholin hingegen kann Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, auch bis zur Asystolie, und Blutdruckveränderungen hervorrufen (BULLOUGH 1959; LUPPRIAN und CHURCHILL-DAVIDSON 1960; GALINDO 1962), insbesondere nach wiederholten Dosen, unter Halothan- oder Cyclopropanarkose und bei digitalisierten Patienten.

Eine *Histaminfreisetzung* durch Muskelrelaxantien kann zur Kontraktion der glatten Muskulatur, insbesondere derjenigen der Bronchiolen, zu Blutdrucksenkung, Steigerung der Drüsensekretion und Urticaria führen (COMROE 1946; LANDMESSER 1947). Beim Vergleich klinisch äquivalenter Dosen von d-Tubocurarin, Dimethyl-d-Tubocurarin, Gallamin, C-Toxiferin I und Diallyl-nor-Toxiferin im Intracutan-Test (FREY und SEEGER 1961; SEEGER u. Mitarb. 1962) zeigt d-Tubocurarin die deutlich stärkste Histaminwirkung. Die geringste Histaminwirkung hatten Gallamin und Diallyl-nor-Toxiferin. WESTGATE (1962) bestimmte die Histaminkonzentration im Blut nach schneller intravenöser Injektion von d-Tubocurarin. Er fand bei einigen Patienten mit Anstieg der Histaminkonzentration Blutdruckabfall, erhöhten Atemwiderstand und Hauterythem. Bei Patienten mit Asthma und anderen allergischen Erkrankungen wird die Anwendung von d-Tubocurarin deshalb vermieden. Die Relaxierung mit Gallamin oder Diallyl-nor-Toxiferin läßt bei solchen Patienten die geringsten Komplikationen erwarten.

Über die *Wirkung von Relaxantien auf das Zentralnervensystem* sind die Meinungen verschieden (ECCLES 1946; COHNBERG 1946; SCOTT SMITH 1946; FEITELBERG und PICK 1947; LAPIQUE 1947; GROB 1947; McINTYRE 1947; GIRDEN 1948; CAVALLI 1950; SALAMA und WRIGHT 1950; GRAY 1951; WISLICKI 1958; NEWTON 1960; MORLOCK 1961; JAMES 1961). Die Ergebnisse eigener Untersuchungen (FREY u. Mitarb. 1952) über die Wirkung muskelerschlaffender Substanzen auf das Atemzentrum des Hundes sollen kurz dargestellt werden.

Durch gleichzeitige Registrierung der zentralen Atemimpulse - Elektroneurogramm des Nervus phrenicus - und der peripheren Wirkung dieser Impulse auf die Muskulatur - Elektromyogramm des Zwerchfells - vor und nach der Injektion von Relaxantien war es möglich, die zentralen Wirkungen dieser Substanzen unabhängig von und gleichzeitig mit ihren bekannten peripheren Effekten zu untersuchen.

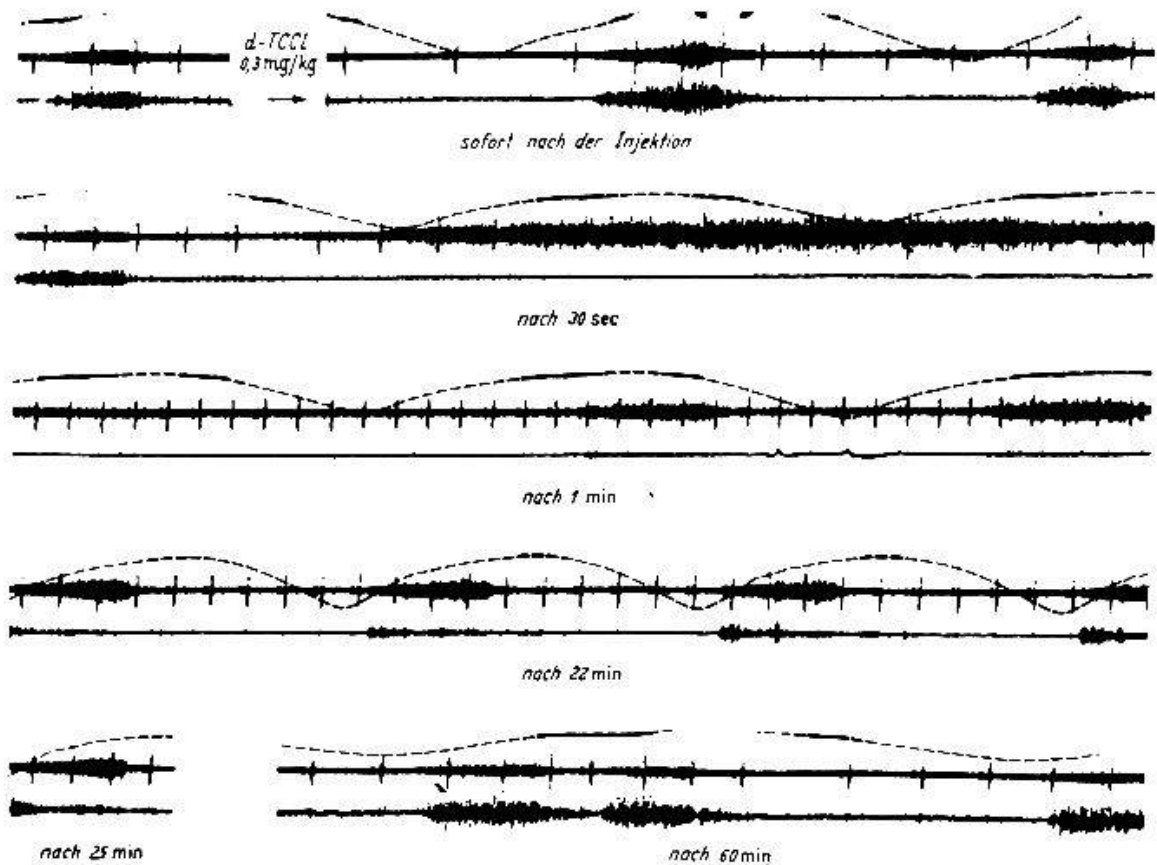


Abb. 7. Wirkung von d-Tubocurarin auf die Atemimpulse sofort, 30 sec, 1, 22, 25 und 60 min nach der Injektion. Es sind registriert von oben nach unten: Luftdruck in der Trachea, Elektroneurogramm des Nervus phrenicus, Elektromyogramm des Zwerchfells (FREY u. Mitarb. 1952).

Die Messungen der zentralen Atemimpulse zeigen einen dreiphasischen Verlauf:

1. eine rasch vorübergehende, initiale Phase der Erregung und Inkoordination,
2. eine je nach Substanz und Dosis verschieden stark ausgeprägte und verschieden lange Depression,
3. eine leichte Nacherregung nach Beendigung der Depression.

Abb. 7 zeigt die Wirkung von d-Tubocurarin auf die Atemimpulse. In der 1. Phase kam es wenige Sekunden nach der Injektion zu einer Erhöhung von Amplitude und Frequenz sowie einer Verlängerung der vom Atemzentrum ausgesandten Impulse. Das Innervationsmuster änderte sich. Die 2. Phase zeigte eine zentrale Depression, die jedoch wenig ausgeprägt war. Die 3. Phase war durch eine Rückkehr der Impulse zu etwas übernormalen Größen gekennzeichnet, gefolgt von einem Auspendeln um die Ausgangslage. Die Phrenicusaktionsströme schwellen an in dem Bemühen des Atemzentrums, doch noch eine Zwerchfellkontraktion auszulösen. Die Zwerchfellaktionsströme schwellen ab im Verlauf eines Atemimpulses als Zeichen des zunehmenden Versagens der Nerv-Muskel-Verbindung gegenüber tonischen Impulsen. Diese gegensinnige Keilform der Aktionsstrommuster stellt ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal der Mittel

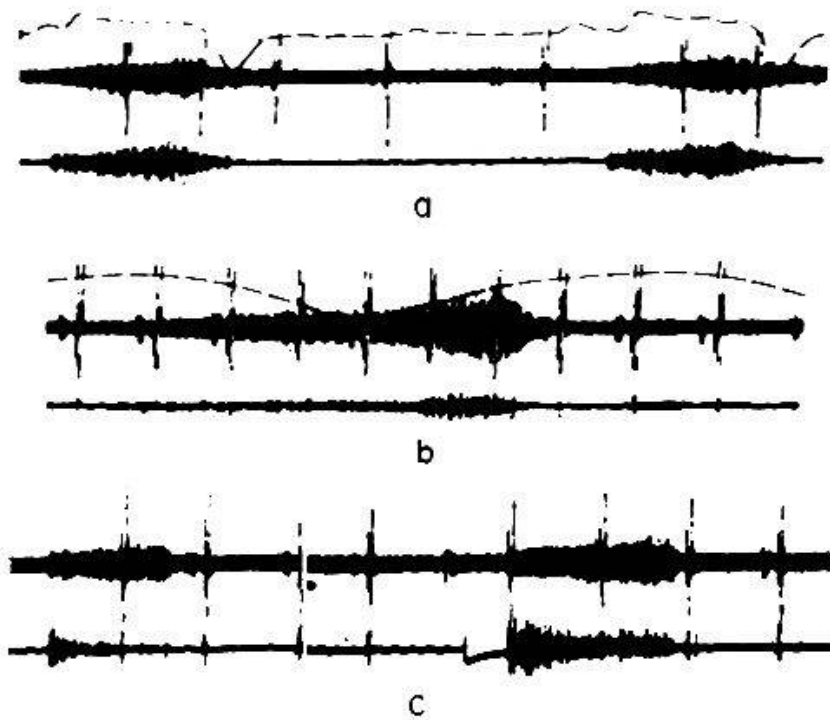


Abb. 8. Wirkung muskelerschlaffender Mittel auf Atemimpulse und Muskelaktionsstrom. Es sind registriert von oben nach unten: Luftdruck in der Trachea, Elektro-neurogramm des Nervus phrenicus, Elektromyogramm des Zwerchfells. a) Spontanatmung, b) nach Decamethonium, c) nach d-Tubocurarin (FREY u. Mitarb. 1952).

der Curaregruppe von den Mitteln der Decamethoniumgruppe dar, bei denen eine gleichsinnige Keilform auftritt (Abb. 8).

Die muskelerschlaffenden Mittel haben heute ihren festen Platz in der Medizin erworben: Ohne Relaxantien keine moderne Anästhesie, keine neuzeitliche Elektrokampfbehandlung in der Psychiatrie, keine große Chirurgie in Thorax und Abdomen, keine schonende Frakturposition, keine «heroische» Therapie des Tetanus und keine exakte Röntgendiagnostik bei schwierigen Kontrastdarstellungen. Es war ein weiter Weg vom todbringenden Pfeilgift zum höchstwirksamen lebenserhaltenden Hilfsmittel des modernen Arztes, das spezialistische Beschäftigung und die Gründung eines neuen Fachgebietes, der Anästhesiologie, auch auf dem europäischen Kontinent notwendig machte.

Dieser Weg ist eines der besten Beispiele dafür, was echte internationale wissenschaftliche Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschern und Klinikern vermag. Zahlreiche Kranke, die früher verloren waren, können jetzt unter Zuhilfenahme der Relaxantien geheilt werden. Ihr Dank gilt den Curareforschern, die heute hier versammelt sind.

Zusammenfassung

Die größte Entdeckung der Curareforschung machte vor einigen Jahrtausenden der unbekanntes Medizinmann eines aus dem Norden nach Südamerika einwandernden Indianerstammes: die muskellähmende Wirkung einiger Schlingpflanzenauszüge, besonders von *Chondrodendron tomentosum*.

Die nach Geheimrezepten hergestellten Curarezubereitungen dienten als Pfeilgifte zur Jagd und zur Tötung von Mensch und Tier, oral wegen ihrer Histamin freisetzenden Wirkung als Stomachica. Schon wenige Jahre nach der Entdeckung Amerikas drang die Kunde von dem geheimnisvollen und bei parenteraler Zufuhr in geringsten Mengen tödlichen Gift nach Europa. 1857 klärte CLAUDE BERNARD den Wirkungsmechanismus auf. Curare ist ein spezifisches Synapsengift der Reizübertragung von der motorischen Nervenendplatte auf den quergestreiften Muskel. Die frühen therapeutischen Versuche zur Linderung der Tetanuskrämpfe nach der Schlacht bei Königgrätz (BUSCH 1866) und in Königsberg (LAEWEN 1910) schlugen genau so fehl wie die erste klinische Anwendung von Curare zur Verbesserung der Muskeler-schlaffung während der Narkose (LAEWEN 1912), obwohl alle Voraussetzungen hierzu gegeben waren: die endotracheale Intubation (KUHNS), die Sauerstoffdiffusionsatmung (VOLHARD) und die Überdruckbeatmung (SAUERBRUCH).

Erst 1940 wagte BENNETT mit Hilfe gereinigter und biologisch standardisierter Curarezubereitungen eine Linderung der Muskelkrämpfe beim Cardiazol- und Elektroschock zur Behandlung psychiatrischer Patienten. Angeregt durch die wachsende Erfahrung und die erzielten günstigen Ergebnisse bei der Curareanwendung in der Psychiatrie benutzten die kanadischen Anästhesisten GRIFFITH und JOHNSON 1942 Curare zur Relaxation der Muskulatur während der Operation. Da die Methode durch die damals in der Anästhesiologie bereits verbreitete endotracheale Intubation und künstliche Beatmung ihre Gefährlichkeit verloren hatte, traten die Muskelrelaxantien jetzt einen Siegeszug über die ganze Erde an, der nicht hinter dem ein Jahrhundert zuvor erlebten des Äthers zurückstand. – Meilensteine an dieser Via regia waren:

1. die chemische Reindarstellung und Aufklärung der Strukturformeln der wirksamsten Bestandteile des Tubocurare und Calebassencurare (d-Tubocurarin, Dimethyl-d-Tubocurarin, C-Toxiferin I),
2. die Aufklärung der Beziehung zwischen chemischer Konstitution und Wirkung,
3. die dadurch eröffnete Möglichkeit der Vollsynthese muskelerschlaffender Mittel,
4. die synthetische Herstellung des C-Toxiferin I und des Diallyl-nor-Toxiferin,
5. die Aufklärung des Wirkungsortes der Muskelrelaxantien mittels ihrer radioaktiven Markierung.

Durch die intensive Zusammenarbeit zwischen Chemikern, Pharmakologen und Anästhesisten sind wir heute dem «idealen» muskelerschlaffenden Mittel nahegekommen, das ohne Nebenwirkungen durch Verhinderung der Depolarisation eine kurze selektive Erschlaffung der gesamten quergestreiften Muskulatur herbeiführt, die binnen kürzester Zeit durch ein Antidot wieder beseitigt werden kann. Diesem «idealen» Mittel noch näher zu rücken, wird das Ziel unserer weiteren Arbeit sein.

Résumé

C'est le sorcier inconnu d'une tribu indienne d'origine américaine du nord qui s'était fixé en Amérique du sud qui fit, il y a plusieurs milliers d'années, la plus importante découverte dans le domaine de la recherche sur le curare : il découvrit l'effet paralysant sur la musculature d'un extrait d'une plante grimpante, le chondrodendron tomentosum.

Les préparations de curare, dont le mode de fabrication était transmis secrètement, étaient utilisées comme poison, dont on enduit les flèches, pour la chasse ou la guerre.

Le curare, histaminolibérateur, était également utilisé comme «digestif» par voie orale.

Peu après la découverte de l'Amérique, des rumeurs au sujet de ce poison mystérieux et mortel par voie parentérale atteignirent l'Europe. Ce n'est cependant, qu'en 1857, que CLAUDE BERNARD expliquait le mécanisme d'action par le blocage de la transmission neuromusculaire.

L'utilisation du curare, pour soulager les crampes musculaires du tétanos, fut tentée, lors de la bataille de Sadova (BUSCH 1866) et à Königsberg (LAEWEN 1910). Ces tentatives échouèrent, de même que les premières administrations cliniques du curare en vue d'améliorer le relâchement musculaire accompagnant la narcose (LAEWEN 1912). Ces échecs survenaient bien que les conditions nécessaires pour l'emploi des curarisants pendant la narcose aient pu être remplies : on connaissait déjà l'intubation trachéale (KUHNS), la respiration par diffusion d'O₂ (VOLHARD) et la respiration par pression positive (SAUERBRUCH).

En 1940, BENNETT tenta de combattre, chez des malades psychiatriques, les crampes musculaires induites par le cardiazol ou l'électrochoc. Il utilisait pour cela des préparations purifiées et standardisées de curare. Stimulés par les résultats encourageants obtenus par l'utilisation du curare en psychiatrie, deux anesthésistes canadiens, GRIFFITH et JOHNSON (1942), utilisèrent le curare comme relaxant musculaire au cours d'opérations. La technique de la narcose, avec intubation trachéale, étant devenue beaucoup plus sûre à cette époque, l'utilisation des myorelaxants se propagea rapidement. Voici les étapes les plus importantes du développement des relaxants musculaires :

1. Purification chimique et connaissance de la structure des composés actifs du curare de calebasse (dépôt) et de curare en tubes («curare de bambou») (d-tubocurarine, diméthyl-d-tubocurarine, C-toxiférine I).
2. Compréhension des relations entre la constitution clinique et l'effet biologique.
3. Possibilité ainsi offerte de synthétiser complètement des relaxants musculaires.
4. Production synthétique de la C-toxiférine I et de la diallyl-nor-toxiférine.
5. Découverte du lieu d'action des relaxants musculaires au moyen de marquage radioactif.

La collaboration étroite des chimistes, des pharmacologues et des anesthésistes a permis d'approcher, aujourd'hui, le myorelaxant «idéab»: celui-ci, dépourvu d'effets secondaires pourra provoquer un relâchement musculaire en empêchant la dépolarisation de façon sélective et transitoire; son action pourra être rapidement antagonisée par un antidote. Le but de notre travail sera de nous rapprocher encore de ce produit «idéab».

Riassunto

La più grande scoperta nel campo delle ricerche sul curaro la fece alcuni mille anni or sono il medico sconosciuto di una tribù di indiani, che erano emigrati dal nord nell'America del sud: l'azione paralizzante degli estratti di alcune piante rampicanti, specie del chondrodendron tomentosum.

Il curaro, preparato sulla base di ricette segrete, fu usato come veleno da freccia per la caccia e per uccidere uomini e bestie; preso per bocca come sostanza per eccitare l'appetito, grazie al suo influsso sulla liberazione dell'istamina.

Già pochi anni dopo la scoperta dell'America, la notizia di questo veleno misterioso, che usato per via parenterale ed in piccolissime dosi provocava la morte, arrivò in Europa.

Fu solo nel 1857 che CLAUDE BERNARD riuscì a spiegare il meccanismo d'azione, che consisteva in un avvelenamento specifico delle sinapsi atte alla trasmissione degli stimoli dalla placca terminale nervosa motorica alla muscolatura striata.

I primi tentativi di una terapia atta a diminuire gli spasmi provocati dal tetano, fatti dopo la battaglia di Königgrätz (BUSCH 1866) e di Königsberg (LAEWEN 1910), ebbero un risultato negativo, come pure le prime applicazioni cliniche del curaro per migliorare il rilasciamento muscolare durante la narcosi (LAEWEN 1912), quantunque ci fossero state tutte le premesse per un buon risultato: intubazione endotracheale (KUHNS), respirazione per diffusione di ossigeno (VOLHARD) e respirazione sotto compressione (SAUERBRUCH).

Fu soltanto nel 1940 che BENNETT tentò di ottenere una diminuzione degli spasmi muscolari provocati dallo shock da cardiazolo ed elettrico nella terapia di pazienti in clinica psichiatrica, servendosi di preparati del curaro purificati e biologicamente standardizzati. Spronati dall'esperienza crescente e dai buoni risultati ottenuti col curaro in psichiatria, gli anestesisti canadesi GRIFFITH e JOHNSON si servirono nel 1942 di curaro per il rilasciamento muscolare durante le operazioni. Dato che questo metodo non doveva più considerarsi come pericoloso, grazie alla intubazione endotracheale ed alla respirazione artificiale che in quel tempo erano già molto usate in anestesia, i miorelassanti ottennero una rapida conquista su tutta la terra che non era di meno di quella ottenuta un secolo prima dall'etere. Le pietre miliari di questa via regia furono:

1. La preparazione chimica allo stato puro e la scoperta delle formule strutturali degli elementi costitutivi principali del curaro da tubo e del curaro

cosidetto calebasse (d-tubocurarina, dimetil-d-tubocurarina, C-tossiferina I).

2. La scoperta delle relazioni fra costituzione chimica e modo d'azione.
3. La conseguente possibilità di una sintesi completa di sostanze miorilassanti.
4. La preparazione sintetica della C-tossiferina I e della diallil-nor-tossiferina.
5. La scoperta del luogo d'azione dei miorilassanti, grazie agli isotopi.

Grazie alla collaborazione intensa fra chimici, farmacologi ed anestesisti, ci siamo avvicinati oggi ad un miorilassante «ideale», che senza azioni concomitanti provoca un rilasciamento muscolare selettivo e di corta durata su tutta la muscolatura striata, mediante blocco della depolarizzazione, e che può essere bloccato in pochissimo tempo mediante somministrazione di un antidoto. Lo scopo del nostro lavoro futuro sarà di avvicinarsi ancora di più a questa sostanza «ideale».

Summary

The greatest discovery in curare research was made some thousands of years ago by an unknown medicine man of one of the Indian tribes which wandered from the north into South America: he found the muscle-paralysing action of some climbing plant extracts, especially from *Chondrodendron tomentosum*.

The preparation of curare by a secret recipe was used for arrow poison for hunting and for killing men and animals, and orally for its histamin liberating action as stomachicum. Already a few years after the discovery of America, knowledge of this secret poison which is fatal in the smallest quantities with parental administration, spread to Europe. In 1857, CLAUDE BERNARD explained its action as a specific poison for the synapse of the stimuli transmission of the motor end-plate of the nerves to the striated muscles. The early attempts for therapeutic relief of tetanus cramps after the battle of Königgrätz (BUSCH 1866) and in Königsberg (LAEWEN 1910) were a failure, just as the first clinical attempts to use curare to improve the muscular relaxation during narcosis (LAEWEN 1912), although all the necessary conditions were present: endotracheal intubation (KUHN), oxygen diffusion respiration (VOLHARD) and over-pressure respiration (SAUERBRUCH).

Only in 1940 was it possible for BENNETT, with the aid of purified and biologically standardised preparations of curare, to attempt a relief of muscle cramps in cardiazol and electric shock treatment in psychiatric patients. Encouraged by the growing experience and the favorable results of use of curare in psychiatry, the Canadian anaesthetists GRIFFITH and JOHNSON in 1942 used curare for relaxation of the musculature during operations. Since the methods had lost their danger through the wide use of endotracheal intubation and artificial respiration in anaesthesiology, the

muscle relaxants now had a triumphant victory over the whole earth, comparable to that of the use of ether a hundred years before. Milestones on this *via regia* were:

1. The chemical pure preparation and the explanation of the structural formula of the most active parts of tube curare and calabash-curare (d-Tubocurarin, Dimethyl-d-Tubocurarin, C-Toxiferin I).
2. The explanation of the relation between chemical constitution and action.
3. The possibility thereby won for the fully synthetic production of muscle-relaxing substances.
4. The synthetic production of C-Toxiferin I and of Diallyl-nor-Toxiferin.
5. The elucidation of the site of action of the muscle relaxants by means of radioactive marking.

Through the intensive co-operation between chemists, pharmacologists and anaesthetists, we are now nearer to the "ideal" muscle-relaxing substance which would produce a short selective relaxation of the whole striated musculature through the inhibition of depolarisation, without side effects, and capable of being antagonised within the shortest time by an antidote. To approach such an "ideal" substance will be the aim of our further work.

Adresse der Autoren:

Prof. Dr. Rudolf Frey, Direktor des Instituts für Anästhesiologie der Johannes-Gutenberg-Universität, 65 Mainz

Dr. Ferd. Fischer, Institut für Anästhesiologie der Johannes-Gutenberg-Universität, 65 Mainz