

**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:** Die Pharmakologie der Calenassenalkaloide

**Autor:** Waser, P.G.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307661>

### **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>**

Pharmakologisches Institut der Universität Zürich

**Die Pharmakologie der Calebassenalkaloide**

P. G. WASER

*Einleitung*

Die ersten uns bekannten Versuche mit *Ticuna*, einem Strychnoscurare der Ticuna-Indianer, wurden von DE LA CONDAMINE 1745 in *Cayenne* durchgeführt. Er prüfte die außergewöhnliche Wirkung an Hühnern und versuchte Zucker als Antidot. Später demonstrierte er die Lähmungswirkung des Calebassencurare erneut in *Leyden*. BROCKELSBY beschrieb 1747 in einem Brief an die *Royal Society* in London die allgemeine Wirkung auf Katzen und Hunde. Er konnte Vögel mit großen oralen Dosen töten. FELIX FONTANA führte 1781 als erster mit Ticuna aus einem Tontöpfchen einwandfreie Versuche in Florenz durch. Während Curaredämpfe nicht, wie früher behauptet, gefährlich waren, starben die Versuchstiere nach Verschlucken großer Giftdosen. Das in kaltem Wasser oder Säuren gelöste Gift verminderte die Irritabilität des Muskels, ohne die des Herzens zu verändern.

Später haben A. VON HUMBOLDT, R. SCHOMBURGK und VIRCHOW mit Calebassencurare gearbeitet. CLAUDE BERNARD und A. KÖLLIKER gelang in einfachen Versuchen der Nachweis der Endplatte als Wirkungsort des Curare. BOEHM (1897) reicherte aus Calebassen amorphes «Curarin» an, welches eine Wirksamkeit von 0.28 mg/kg an Fröschen besaß. Dieses Curarin war nicht einheitlich. Erst mit Hilfe der neuen Trennmethode (Papier- und Säulenchromatographie) gelang die Isolierung wirklich reiner, kristallisierter Verbindungen. Damit wurde die exakte pharmakologische Untersuchung der zahlreichen Komponenten des Rohcurare möglich.

*Lähmungswirkung*

Die ersten Reinalkaloide aus Calebassen wurden 1937 bis 1941 von H. WIELAND u. Mitarb. auf ihre Wirkungsstärke bei Fröschen untersucht. Auch wir benutzten vorerst wegen der kleinen zur Verfügung stehenden Substanzmengen den Froschtest (WASER 1950, 1953). Diese Methode ist infolge saisonal wechselnder Giftempfindlichkeit sehr ungenau und hat beim Vergleich der Aktivität mit den Angaben dieser und anderer Autoren (PATON und PERRY 1951) anfänglich zu einigen Mißverständnissen geführt. Immerhin erkennt man aus unseren ersten systematischen Untersuchungen, daß

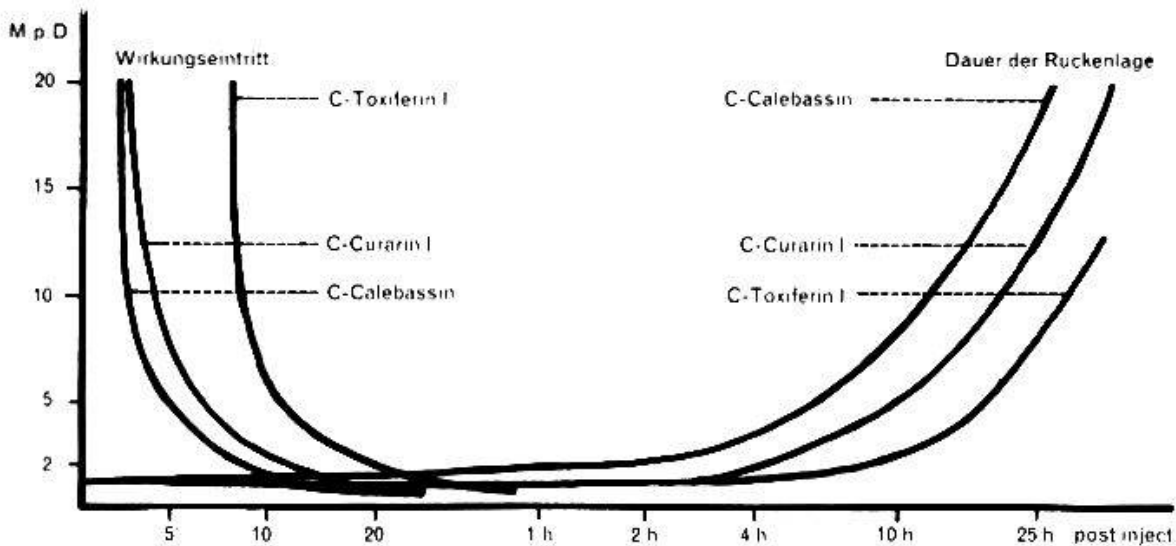


Abb. 1. Wirkungseintritt und Dauer der Rückenlage bei Fröschen (M.p.D. = minimale paralytische Dosis).

die drei Hauptalkaloide C-Toxiferin, C-Curarin I und C-Calebassin ganz unterschiedliche Wirkungsstärken und Wirkungszeiten haben. Toxiferin ist für Frösche 12mal stärker wirksam als C-Curarin, aber die Wirkung tritt etwa halb so schnell ein und dauert dann bedeutend länger (Abb. 1).

Zur Untersuchung von etwa 20 verschiedenen, strukturell nahe verwandten Calebassenalkaloiden, von denen nur kleinste Mengen (mg!) zur Verfügung standen, mußten wir daher einen neuen Test entwickeln (WASER 1950). Wir spritzten Mäusen intravenös steigende Mengen der Curarestoffe ein und stellten den zeitlichen Eintritt mehrerer Lähmungssymptome (Headdrop, Seitenlage, Tod durch Atemlähmung oder Erholung mit Kopfhoben und Aufrichten) in Diagrammen fest. Durchschnittlich gebrauchten wir zur Untersuchung eines Alkaloids 20–50 Mäuse, so daß aus den Meßwerten gute Grenzdosen für die Charakterisierung dieser Stoffe gewonnen wurden. Für eine in der Mitte zwischen Headdrop und minimaltödlicher Menge liegende Dosis bestimmten wir die Lähmungsdauer. Damit konnten wir graphisch das Flächenintegral «therapeutische Breite/Wirkungsdauer» angeben (Abb. 2). Mit der Wirkungsintensität nimmt anscheinend auch die Wirkungsdauer proportional zu, so daß den am stärksten wirksamen Alkaloiden die größten Flächen zukommen. Der Vergleich mit d-Tubocurarin und dem synthetischen Diallyl-nor-Toxiferin (Alloferin<sup>1</sup>) ist besonders augenfällig, da beide nur kleine Flächen besitzen, das erste durch eine enge therapeutische Breite, das zweite infolge der kurzen Wirkungszeit. Hochinteressant und bis heute unerklärt ist die bei der ersten Untersuchung festgestellte anfänglich rasche Abnahme der Aktivität der C-Alkaloide E und G innerhalb 2–3 Monaten. Wir vermuteten eine besonders aktivierte Form dieser Alkaloide (Konformation? Struktur?), welche sich in Lösung stabilisiert, doch konnten wir diese Resultate später mit neuem Material nicht

<sup>1</sup> Markenname.

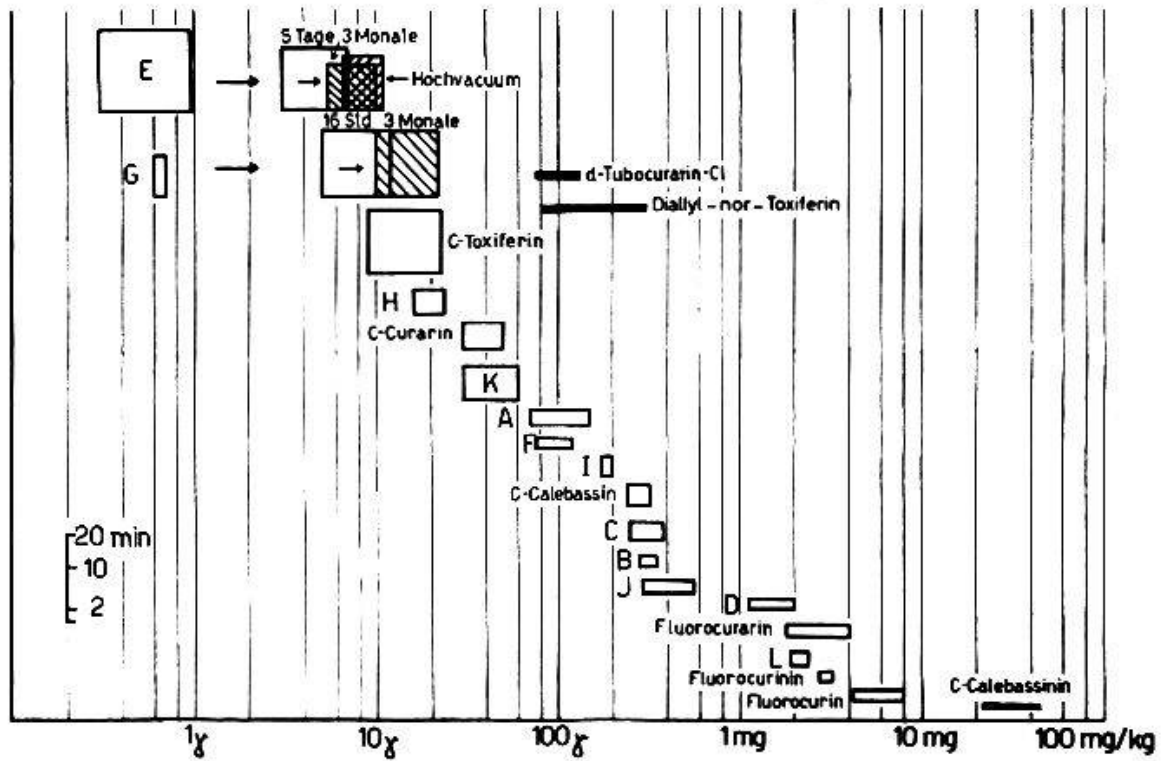


Abb. 2. Wirkung der Calebassenalkaloide im Maustest. Abszisse: Headdrop-Dosis und minimale Letaldosis (therapeutische Breite). Ordinate: Lähmungsdauer (log. Einheiten) einer in der Mitte liegenden Dosis.

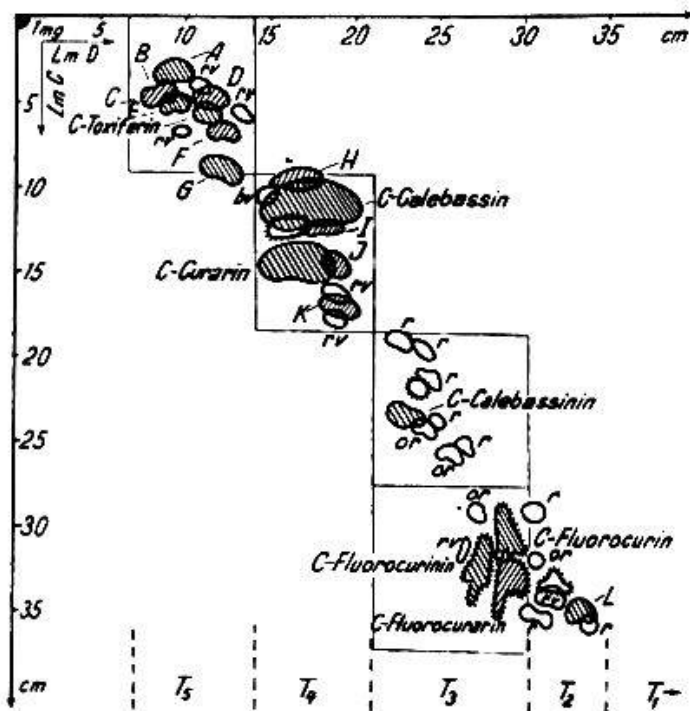


Abb. 3. Papierchromatogramm der Alkaloidechloride einer Calebasse (nach SCHMID u. Mitarb. 1952).

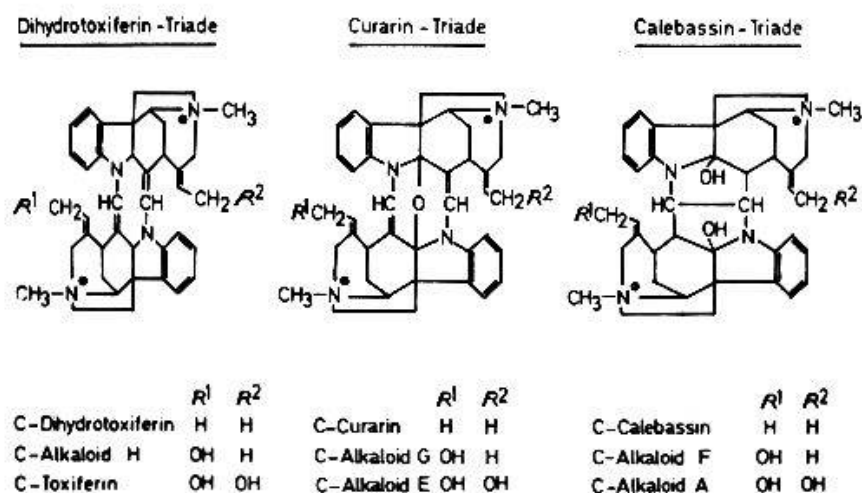


Abb. 4. Alkaloid-Triaden.

reproduzieren. Die biologisch wirksamen Alkaloide dieser Calebasse unterschieden sich in der Lähmungswirkung an Mäusen im Verhältnis 1:100 000! Dies zeigt, wie polymorph das Material einer Calebasse nicht nur vom chemischen, sondern auch vom pharmakologischen Standpunkt aus ist. Der Mausest erwies sich als überraschend genau zur Erfassung aller aktiven Alkaloide. Die Bilanz der Reinalkaloide ergab, daß wir nach Verteilungschromatographie der Rohchloride an Cellulose in den Trenngruppen  $T_4$  und  $T_5$  98%, in  $T_3$  1% und in  $T_1$  und  $T_2$  0,6%, also insgesamt 99,6% der ursprünglichen

Tabelle 1

	$R^1$	$R^2$	$R_F^*$	Head- drop- Dosis (Maus i.v.)	Mini- male Letal- dosis (Maus i.v.)	Läh- mungs- dauer (min)
<b>Dihydrotoxiferin-Triade</b>						
C-Dihydrotoxiferin ..	H	H	1,22	30	60	5,5
C-Alkaloid H .....	OH	H	0,71	16	24	3,7
C-Toxiferin .....	OH	OH	0,42	9	23	12
<b>Curarin-Triade</b>						
C-Curarin .....	H	H	1,00*	30	50	4
C-Alkaloid G .....	OH	H	0,65	5	12	7
C-Alkaloid E .....	OH	OH	0,36	4	8	18
<b>Calebassin-Triade</b>						
C-Calebassin .....	H	H	0,80	240	320	3
C-Alkaloid F .....	OH	H	0,49	75	120	1,3
C-Alkaloid A .....	OH	OH	0,23	70	150	2

\* Papierchromatogramm,  $R_F$  Curarin = 1,00.

Dauer der Lähmung bei mittlerer Dosis zwischen Headdrop- und Letaldosis.

Aktivität wiederfanden (Abb. 3). 38% der Totalaktivität waren durch C-Curarin I, 20% durch C-Alkaloid G, 12% durch C-Calebassin und etwa 5% durch C-Toxiferin verursacht.

Bemerkenswert ist auch die Parallelität zwischen den RF-Werten der Papierchromatographie und den Lähmungsdosen für Mäuse. Die Curarewirksamkeit nimmt mit Kleinerwerden der RF-Werte oder Zunahme der Polarität des Alkaloides zu. Dies zeigt sich besonders deutlich bei den drei Alkaloid-Triaden, der Dihydrotoxiferin-, Curarin- und Calebassin-Triade, innerhalb deren sich die einzelnen Alkaloide nur durch die Zahl der Hydroxylgruppen voneinander unterscheiden (Abb. 4, Tab. 1).

Die drei Alkaloide der Dihydrotoxiferin-Triade zeichnen sich durch große Toxizität aus; diese ist bei Mäusen 2–5mal größer als jene des Tubocurarins (minimale Letaldosis 110  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Die Verbindungen mit Hydroxylgruppen (C-Alkaloid-H mit 1 OH, C-Toxiferin mit 2 OH) sind bedeutend stärker wirksam als das hydroxylfreie Alkaloid K (Dihydrotoxiferin). Beim Übergang der Alkaloide der Dihydrotoxiferin-Triade in jene der Curarin-Triade (mit Äther-O) nimmt die Toxizität weiter zu. Auch hier sind die beiden hydroxylhaltigen Alkaloide stärker wirksam. Dagegen erweisen sich die drei Verbindungen der Calebassen-Triade als bedeutend weniger toxisch. Noch stärker reduziert ist die Giftigkeit der Alkaloide D, C und des Curarin-II-Methosalzes. Curarin-V-Methosalz unterscheidet sich vom C-Toxiferin in der Struktur nur darin, daß die beiden Hydroxylgruppen der Allylseitenketten im Curarin an die zentralen Doppelbindungen des C-Toxiferin angelagert sind, so daß zwei neue Ringe entstehen. Die Toxizität sinkt damit auf  $\frac{1}{30}$  derjenigen des Toxiferins (DL: 750  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

Auch an Kaninchen konnte die außerordentlich starke Lähmungswirkung dieser Alkaloide mit dem Headdrop-Test nach HOLADAY nachgewiesen werden. Einen Headdrop während 3 min bewirkten: 0.004 mg/kg C-Toxiferin, 0.025 mg/kg C-Curarin, 0.10 mg/kg C-Calebassin (0.15 mg/kg d-Tubocurarin); Neostigmin war als Antagonist in allen Fällen wirksam.

Am besten läßt sich die pharmakologische Wirkung der Curarealkaloide an Ganztieren zeigen, bei denen mit einer Dosis verschiedene Wirkungen eintreten. Die Alkaloide wurden narkotisierten Katzen intravenös verabreicht. Registriert wurden gleichzeitig die Kontraktionen des vom elektrisch gereizten Ischiadicus erregten M. gastrocnemius, der Carotisblutdruck, die Atmung und die Kontraktionen der Membrana nictitans nach präganglionärer Sympathicusreizung. Calebassencurare enthält verschiedene Alkaloide mit kurzer und einige mit extrem langer Wirkungsdauer (Abb. 5). Toxiferin hat nach Injektion der minimal paralytischen Dosis eine langsam einsetzende Muskellähmung von 100 min Dauer zur Folge. Mit einer 20fach paralytischen Dosis hält die Lähmung 8 Std. an. C-Curarin ist in der Wirkungsdauer (50–60 min) mit dem 5mal schwächeren Tubocurarin zu vergleichen, (20–40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) Diallyl-nor-Toxiferin ist deutlich kürzer (20–30 min) wirksam (WASER und HARBECK 1962) (Abb. 6). Natürlich wird die Atmungsmuskulatur ebenfalls – oft sogar vor dem Gastrocnemius – gelähmt.

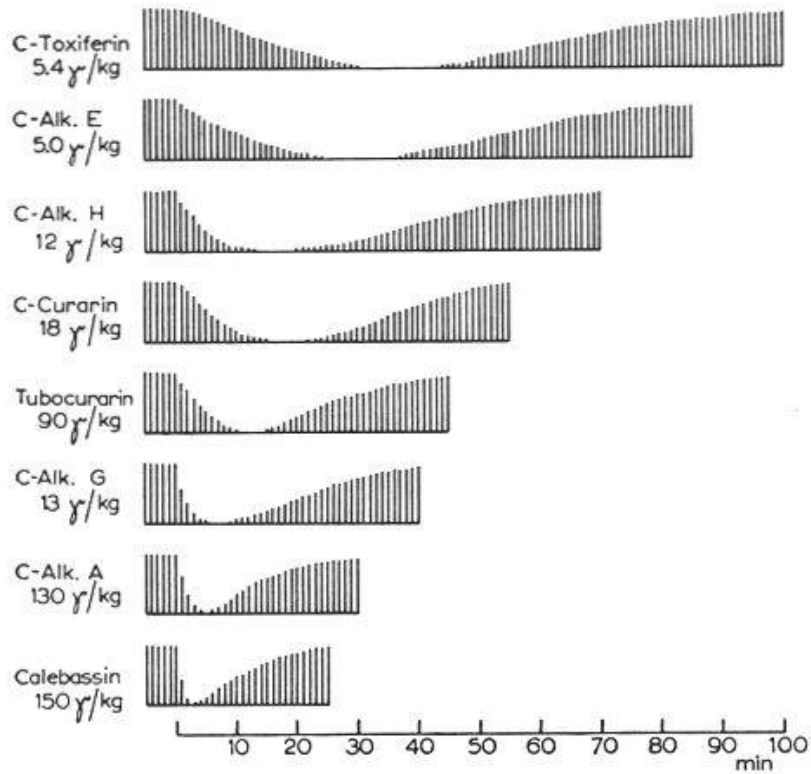


Abb. 5. Lähmungsdauer nach intravenöser Injektion verschiedener Calebassenalkaloide in Katzen (Gastrocnemiuskontraktionen nach elektrischer Ischiadicusreizung).

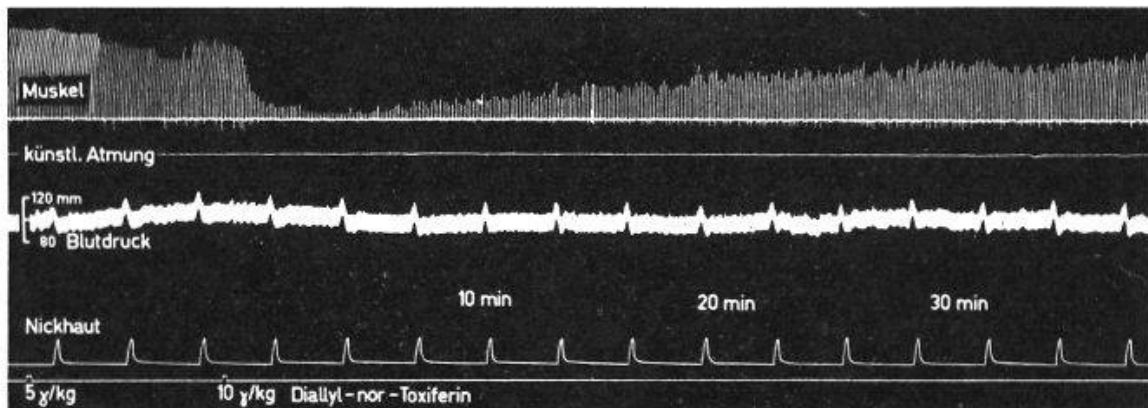


Abb. 6. Lähmungsdauer nach  $15 \mu\text{g/kg}$  Diallyl-nor-Toxiferin bei einer Katze unter künstlicher Beatmung. – Carotisblutdruck und Nickhautkontraktionen (ganglionäre Synapsen) bleiben unverändert.

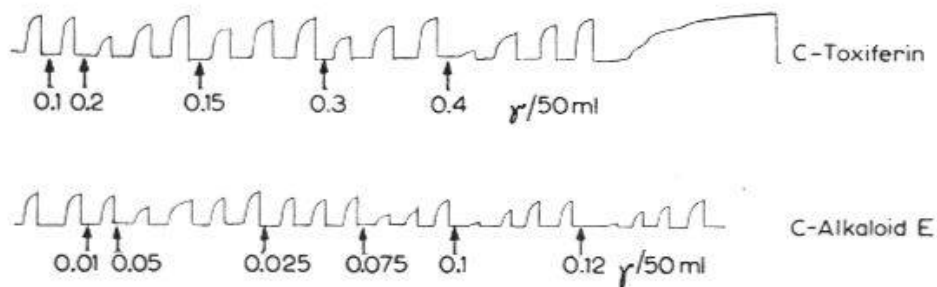


Abb. 7. Kontraktionen eines isolierten *M. rectus abdominis* (Frosch) durch  $25 \mu\text{g}$  Acetylcholin/50 ml Badflüssigkeit. – Toxiferin und Alkaloid E wirken als Antagonisten.

Neostigmin (100–150 mg/kg) antagonisiert jede Muskellähmung. Wenn Curarin intramuskulär injiziert wird, ist der Wirkungseintritt 5mal langsamer, nach subcutaner Injektion 10mal langsamer. Eine oral verabreichte Dosis (1,35 mg/kg) Curarin lähmt eine Katze innerhalb einer Stunde vollständig.

Mit isolierten Rectus-abdominis-Muskeln des Frosches fanden wir, daß alle untersuchten Calebassenalkaloide Kontraktionen durch Acetylcholin antagonisieren. Toxiferin und C-Alkaloid E waren am stärksten wirksam (Abb. 7). Isolierte Phrenicus-Zwerchfell-Präparate von Meerschweinchen, Ratten und Mäusen wurden vor allem zur Bestimmung der Haftfestigkeit dieser Alkaloide verwendet. Bei intermittierender indirekter (N. phrenicus) und direkter (Muskel) Reizung wurde nur die indirekte Reizung über die Endplatten blockiert, während die direkt ausgelösten Muskelkontraktionen voll erhalten waren. Die wirksamen Curarealkaloide waren leicht auswaschbar. Neostigmin verhinderte die neuromuskuläre Blockade. Damit war bewiesen, daß Calebassenalkaloide wie d-Tubocurarin echte, nicht-depolarisierende Curarestoffe sind.

#### *Wirkungen auf Blutdruck und Herztätigkeit*

Stark wirksame Calebassenalkaloide haben bei künstlicher Beatmung der Katze nur geringe Blutdrucksenkungen zur Folge (WASER 1953) (Abb. 8).

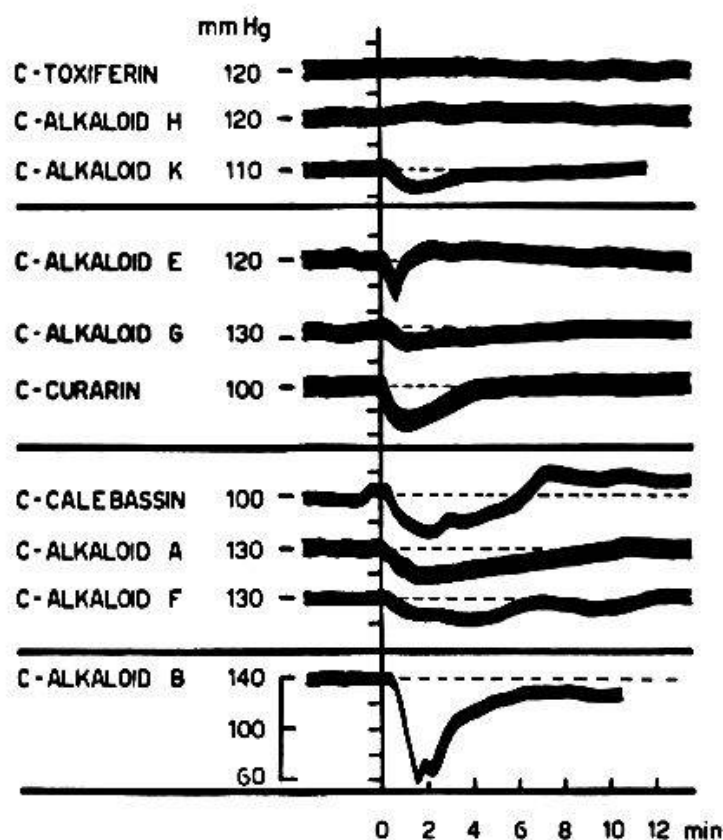


Abb. 8. Blutdruck von Katzen unter künstlicher Beatmung nach intravenöser Applikation der lähmenden Dosis.

Paralytische Dosen von Toxiferin und Alkaloide H, E, G und K (= Dihydrotoxiferin) haben praktisch keine deprimierende Wirkung (Abb. 8). Erst die 30fache paralytische Dosis Toxiferin führt zu einer Blutdruckabnahme, und von C-Alkaloid E braucht es die 10fache, von C-Alkaloid H die 4fache Dosis für einen deutlichen Effekt. Diallyl-nor-Toxiferin verursacht Blutdrucksenkung erst mit einer 5–10fachen paralytischen Dosis (200 µg/kg) (WASER und HARBECK 1962). Auch die Wirkung auf den Katzenblutdruck zeigt eine Beziehung zur Konstitution der Alkaloid-Triaden. C-Toxiferin und C-Alkaloid H senken den Blutdruck mit paralytischen Dosen nicht, C-Dihydrotoxiferin nur gering. Dagegen bewirken paralytische Dosen von C-Alkaloid E und G, sowie C-Curarin eine kurzdauernde deutliche Blutdrucksenkung um 30–40 mm Hg, die Alkaloide der Calebassin-Triade eine solche von 20–40 mm während 6–8 min. Hier sind die hydroxylarmen Alkaloide stärker blutdruckwirksam als die hydroxylreichen.

Tubocurarin hat mit der paralytischen Dosis eine Blutdruckabnahme von mindestens 30 mm Hg zur Folge.

Im Elektrokardiogramm wurden nur wenige und unbedeutende Veränderungen durch Calebassenalkaloide festgestellt. Überleitung und Erregungsausbreitung waren normal. Hohe Dosen verändern die autonome Innervation des Herzens mit entsprechenden Effekten. Der Herzmuskel wird nicht gelähmt.

#### *Wirkungen auf das autonome Nervensystem*

Alle bekannten curarisierenden Verbindungen lähmen mit genügend hoher Dosis autonome Synapsen. Dies ist die wichtigste Ursache für unerwünschte Nebenwirkungen, wie Blutdruckabfall, Vagusblock, Änderung der Herz-

Tabelle 2

Alkaloid	Verhältnis der Ganglionblockdosis zur Endplatten paralysierenden Dosis	
	partielle Synapsenlähmung	totale Synapsenlähmung
C-Toxiferin I . . . . .	80	
C-Alkaloid E . . . . .	20	24
C-Alkaloid G . . . . .	20	12
C-Alkaloid H . . . . .	12	
C-Curarin I . . . . .	8	8
C-Alkaloid A . . . . .	5	
C-Alkaloid K . . . . .	3	3,5
C-Alkaloid F . . . . .	3	
Calebassin . . . . .	2,5	3,3
C-Alkaloid B . . . . .	0,3	0,8
Tubocurarinchlorid	11	10
Diallyl-nor-Toxiferin	40	50

und Atmungsfrequenz. Toxiferin hat in hohen und langlähmenden Dosen überhaupt keinen Einfluß auf die ganglionären Synapsen des Sympathicus und Vagus. Erst mit der 50–80fachen Lähmungsdosis (250–300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) wird das Ganglion cervicale superius teilweise gelähmt (Tab. 2). Von den C-Alkaloiden E und G sind die 20fachen Dosen, von C-Curarin die 18fache Dosis notwendig. Diese Alkaloide haben daher eine hohe Selektivität ihrer Wirkung auf die Endplatten, welche den autonomen Synapsen gegenüber bevorzugt werden. Toxiferin steht hier an der Spitze; es sind daher auch keine Blutdruckeffekte bei normalen Dosen zu erwarten. Während für C-Curarin das Verhältnis ganglionblockierende Dosis zur curarisierenden Dosis ähnlich wie bei d-Tubocurarinchlorid ist (8–10fach), zeigt Diallyl-nor-Toxiferin ein etwa 50faches Verhältnis und liegt daher in der Curareselektivität zwischen Toxiferin und d-Tubocurarin (WASER und HARBECK 1962).

### *Histaminfreisetzung durch Curarestoffe*

Für die klinische Anwendung spielt die für d-Tubocurarin beobachtete Histaminfreisetzung eine große Rolle. Sie führt zur schockartigen Blutdrucksenkung und Bronchokonstriktion, welche durch Antihistaminica teilweise behoben werden können.

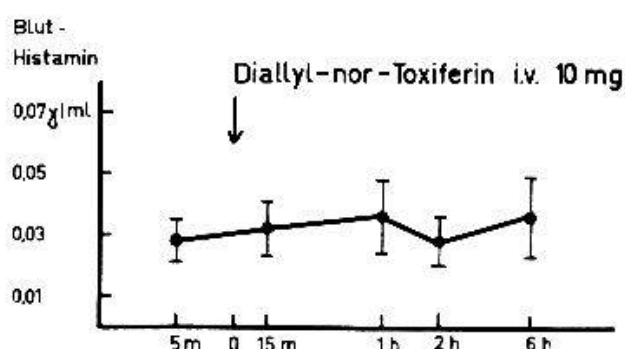


Abb. 9. Bluthistamin-Konzentrationen bei 24 Patienten nach Toxiferin und Diallyl-nor-Toxiferin.

Wir haben daher beim Menschen im Verlauf der ersten Curarisierungsversuche (mit 0.5–0.6 Thiopental/Lachgas-Narkose) den Histamingehalt des Blutes bei 24 Patienten während 6 Std. verfolgt (Abb. 9) (WASER und HARBECK 1959, 1962). Die Histaminbestimmung erfolgte nach Extraktion biologisch mit Meerschweinchendärmen (Methode von CODE 1937). Der normale Bluthistamingehalt liegt beim Menschen zwischen 0.02 und 0.08  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Weder durch Toxiferin (2 mg) noch durch Diallyl-nor-Toxiferin (10 mg) werden diese Normalwerte überschritten.

### *Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung einiger Calabassenalkaloide*

Der Metabolismus des C-Curarins wurde mit der mit N- $^{14}\text{C}$ -Methyl markierten Verbindung untersucht (WASER u. Mitarb. 1954). Die Resorption

nach intramuskulärer oder subcutaner Injektion erfolgte rasch. Um eine gleich starke Lähmung wie mit intravenöser Injektion zu erhalten, braucht es subcutan etwa 10mal und stomachal 100mal mehr Curarin. Bis 200 min nach intravenöser Injektion enthalten Leber und Nieren die höchste Curarinkonzentration. In der Skelettmuskelmassa ist etwa halb so viel (19%) Curarin wie in Leber und Nieren zusammen (30.6% + 10.7% der Gesamtmenge) enthalten. In Muskelstücken des Gastrocnemius, welche im Moment der vollständigen Lähmung excidiert wurden, fanden wir überraschend kleine Curarinkonzentrationen (0.12-0.15  $\mu\text{g/g}$ ), die geringer als die übrigen Organkonzentrationen waren. Gleichzeitig enthielt das Blut 0.2-0.25  $\mu\text{g/ml}$  Curarin (Abb. 10).

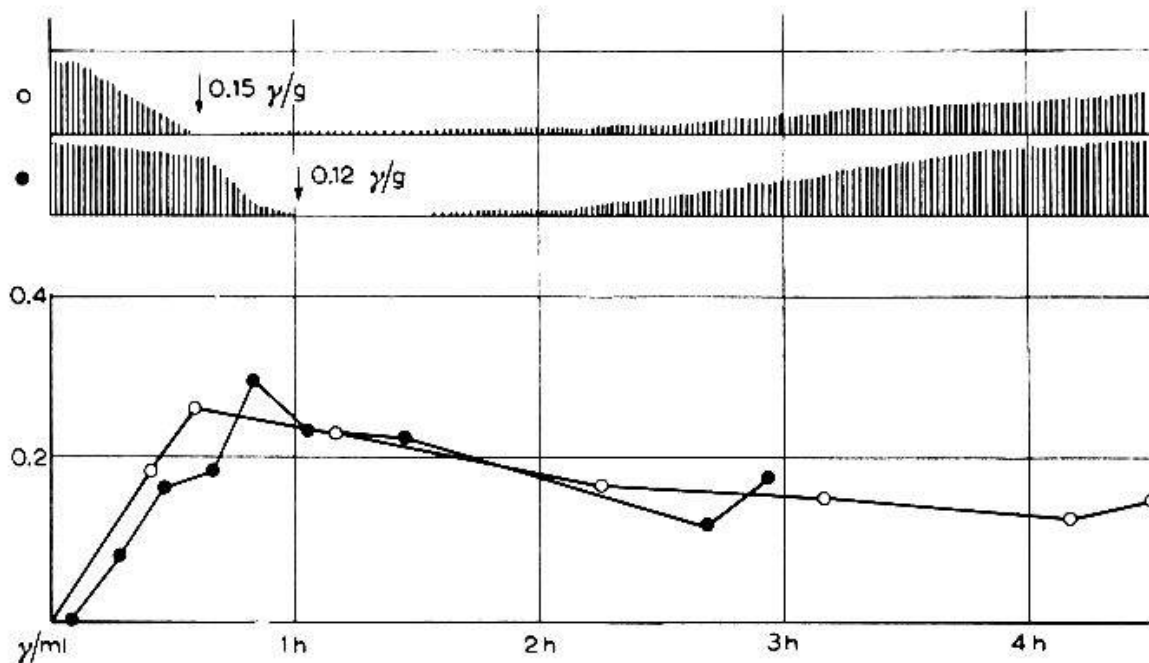


Abb. 10.  $^{14}\text{C}$ -Curarin-Blutkonzentration bei Katzen nach subcutaner (○) oder oraler (●) Verabreichung (unten). Gleichzeitig registrierte Muskelkontraktionen (Gastrocnemius) und Radiocurarinkonzentration im Moment der vollständigen Lähmung.

Lunge, Herz und Nebennieren enthielten nur  $\frac{1}{4}$  -  $\frac{1}{8}$  der Konzentration in der Leber. Gehirn und Rückenmark nahmen sehr wenig Curarin auf, periphere Nerven und autonome Ganglien eine etwas größere Menge.

Die untersuchten Calceenalkaloide (Toxiferin, Curarin, Alkaloid E, G, H, K) wurden zum größten Teil unverändert über die Nieren ausgeschieden. Für  $^{14}\text{C}$ -Curarin und Toxiferin wurde dies durch Bestimmung der paralytischen Wirkung an Mäusen bewiesen. Von Curarin erschienen in 3 Std. 25-30% im Urin, 11% in der Galle, im Kot praktisch nichts und in der Ausatemluft nur Spuren von radioaktivem  $\text{CO}_2$ . Von Toxiferin wurden in 6 Std. 90% unverändert ausgeschieden. Neostigmin beschleunigte die Ausscheidung. Diallyl-nor-Toxiferin scheint sich ähnlich wie Toxiferin zu verhalten (WASER und LÜTHI 1966).

*Autoradiographische Versuche zur Lokalisation von  $^{14}\text{C}$ -Curarin und  $^{14}\text{C}$ -Toxiferin in den Endplatten*

Im Mäusezwerchfell konnten wir mit Hilfe der Kontakt-Autoradiographie zum ersten Mal nach intravenöser Injektion zeigen, daß  $^{14}\text{C}$ -Curarin in den Endplatten stark angereichert wird (WASER und LÜTHI 1956, 1957). Es war dies eine Bestätigung der ersten indirekten Lokalisationsversuche von CLAUDE BERNARD und A. KÖLLIKER. Eine spezielle Technik erlaubte auch, mit Mikrodensitometer die Schwärzungsdichte in der photographischen Schicht über den Endplatten zu messen und mit standardisierten Präparaten zu vergleichen. Daraus ließ sich die Zahl der in einer Endplatte anwesenden Curaremoleküle direkt berechnen (WASER und LÜTHI 1962).

Ähnliche Resultate erhielten wir mit  $^{14}\text{C}$ -Toxiferin. Hier war die Radioaktivität noch viel stärker in den Endplatten konzentriert, und die Sehnenplatte im Zentrum blieb praktisch frei (Abb. 11).

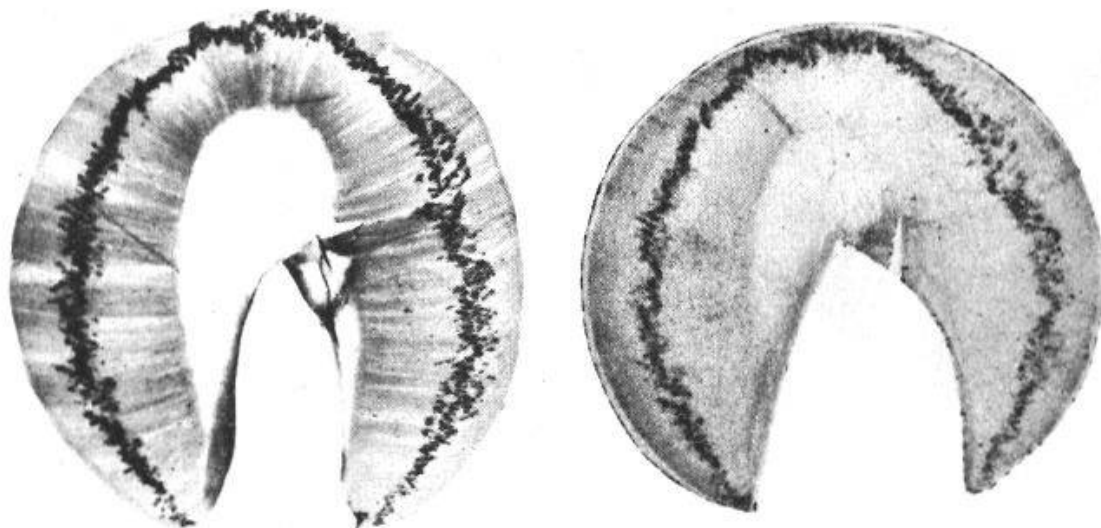


Abb. 11. Maus-Zwerchfell nach intravenöser Injektion von  $^{14}\text{C}$ -Toxiferin. Links: Cholinesterasefärbung (KOELLE); rechts: radioaktives Toxiferin in den Endplatten konzentriert (Autoradiographie).

Mit dieser Methode war es möglich, quantitativ den Curarisierungsverlauf in der Endplatte, den Antagonismus gegen Neostigmin und Acetylcholin, das Verhalten bei Denervierung nach Phrenicotomie und besonders auch das Verhältnis gegenüber der Cholinesterase in der Endplatte zu verfolgen. Es würde zu weit führen, hier alle Resultate ausführlich zu besprechen (WASER 1966). Zusammenfassend können wir feststellen, daß pro Endplatte mit der paralytischen Dosis  $^{14}\text{C}$ -Curarin ( $0,11 \mu\text{g/g}$ ) oder  $^{14}\text{C}$ -Toxiferin ( $0,024 \mu\text{g/g}$ )

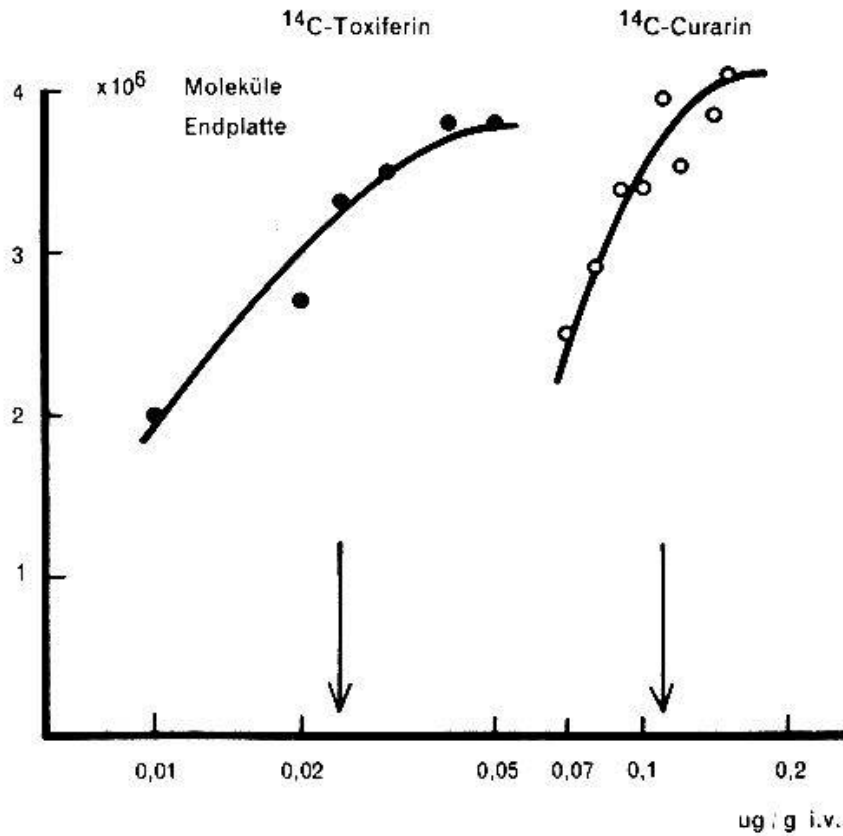


Abb. 12. Sättigung der Endplatte mit <sup>14</sup>C-Toxiferin oder <sup>14</sup>C-Curarin nach intravenöser Injektion bei der Maus (Pfeile: letale Dosis).

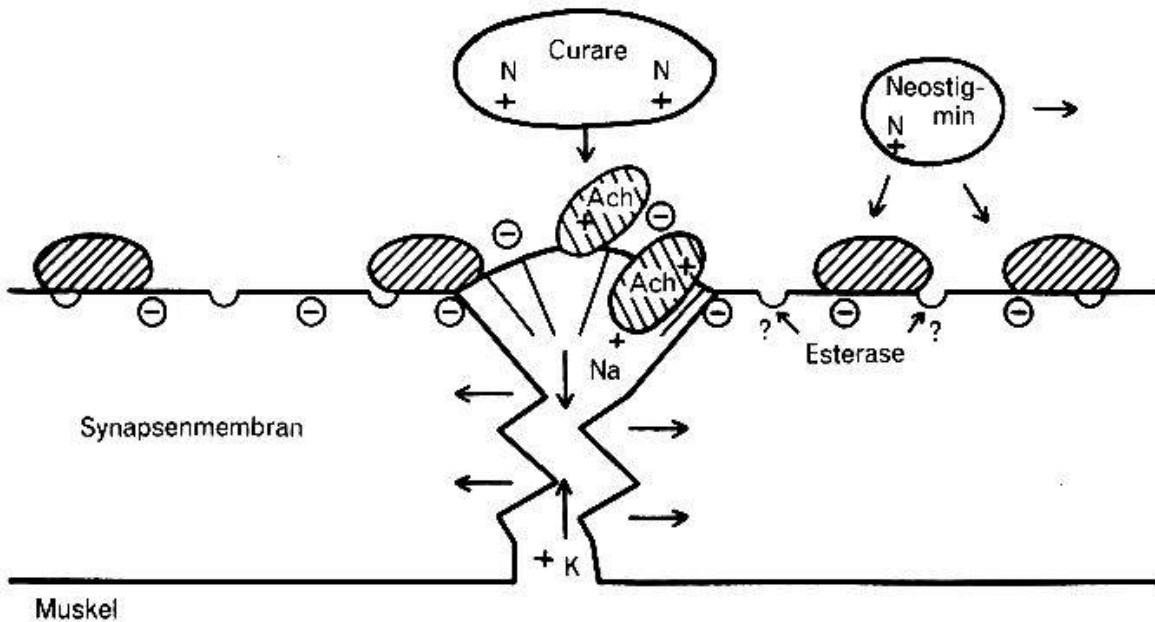


Abb. 13. Hypothetisches Schema der Organisation der postsynaptischen Membran. Große Curaremoleküle besetzen die Poren, durch welche bei Depolarisation der Na- und K-Austausch erfolgt. Die cholinergischen Rezeptoren für Acetylcholin, Decamethonium, Carbachol sind um diese Poren herum in großer Zahl auf der Membran verteilt. Ihre Besetzung bewirkt eine Kontraktion der Membran und Öffnung der Poren.

$3.4 \cdot 10^6$  Moleküle gebunden werden und daß die Endplatte mit der doppelten bis dreifachen Dosis mit  $4 \cdot 10^6$  Molekülen gesättigt ist (Abb. 12). Es scheinen spezifische Rezeptoren in der postsynaptischen Membran zu sein, welche nur einen kleinen Teil (1%) dieser Membran besetzen. Wahrscheinlich handelt es sich nicht um die eigentlichen cholinergischen Rezeptoren, welche nach Versuchen mit  $^{14}\text{C}$ -markierten depolarisierenden Verbindungen viel zahlreicher und auch um die Endplatten verteilt vorkommen (WASER 1965). Man könnte sich vorstellen, daß die voluminösen, gut wasserlöslichen Curaremoleküle vom Synapsenspalt aus Poren in der postsynaptischen Membran besetzen und damit den Austausch von  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$  bei der Depolarisation verhindern (Abb. 13).

### *Zusammenfassung*

Seit 1950 beschäftigt uns die pharmakologische Prüfung zahlreicher Calebassenalkaloide, nachdem diese von KARRER, SCHMID und ihren Mitarbeitern zum ersten Mal rein dargestellt worden sind. Einige davon (Toxiferin, C-Alkaloid E und G, C-Curarin) erwiesen sich bei verschiedenen Tierarten (Katzen, Kaninchen, Ratten, Mäusen, Fröschen) sehr wirksam zur Lähmung der quergestreiften Muskulatur. Es fiel vor allem die hohe Wirkungsspezifität auf, indem bei den am stärksten wirksamen Curarestoffen (Toxiferin und synthetisches Diallyl-nor-Toxiferin) Blutdrucksenkung oder Bronchokonstriktion durch Ganglionblockade und Histaminfreisetzung fehlten. Dies führte zur ersten klinischen Prüfung von C-Curarin und Toxiferin und später Alloferin beim Menschen.

Die pharmakologischen Eigenschaften der Reinalkaloide verhielten sich insbesondere innerhalb der drei strukturell bedingten Triaden (Dihydrotoxiferin-Triade, C-Curarin-Triade, C-Calebassin-Triade) ähnlich.

Es bestehen dadurch eindeutige Beziehungen zwischen der Struktur und der Wirkung für diese Alkaloide. Die Markierung von C-Curarin, Toxiferin und seines Derivates Diallyl-nor-Toxiferin mit  $^{14}\text{C}$ - und  $^3\text{H}$ -Methyl oder  $^3\text{H}$ -Allyl-Gruppen führte auch zu genauer Kenntnis der Verteilung, des Metabolismus und des Wirkungsmechanismus an der Endplatte. Es konnte damit eine neue Vorstellung über die Blockwirkung dieser hochspezifischen Curarestoffe und den Mechanismus der nervösen Reizübertragung auf den Muskel gewonnen werden.

### *Résumé*

L'étude pharmacologique des nombreux alcaloïdes des curares de calebasse nous intéresse depuis 1950, après que KARRER, SCHMID et coll. les aient, pour la première fois, obtenus sous forme purifiée. Quelques-uns (toxiférine, C-alcaloïde E et G, curare C) paralysent très efficacement la musculature squelettique de chats, lapins, rats, souris et grenouilles. A noter leur haute spécificité d'action: même les produits curarisants les plus effi-

caces (toxiférine et diallyl-nor-toxiférine synthétique) ne causent ni accidents hypotensifs par blocage ganglionnaire, ni broncho-constriction par libération d'histamine. Ceci permit les premiers essais cliniques de la curarine C et de la toxiférine, plus tard de l'Alloférine chez l'homme.

Les propriétés pharmacologiques des alcaloïdes purs furent semblables pour les trois triades de substances (triade de la dihydrotoxiférine, de la curarine-C et de la calebassine-C).

Ces alcaloïdes présentent des relations nettes structure-activité. Le marquage de la curarine-C, de la toxiférine et de son dérivé la diallyl-nor-toxiférine par des groupes  $^{14}\text{C}$ - et  $^3\text{H}$ -méthyl ou  $^3\text{H}$ -allyl a contribué à une connaissance plus précise de leur distribution, de leur métabolisme et de leur mécanisme d'action au niveau de la plaque motrice. Nous avons par là acquis une nouvelle conception du mécanisme du blocage de ces curares à haute spécificité et du mécanisme de l'excitation neuromusculaire.

### *Riassunto*

Dal 1950 ci occupiamo dell'analisi farmacologica di diversi alcaloidi di calebasse dopo che queste sostanze furono sintetizzate allo stato puro per la prima volta da KARRER, SCHMID e coll. Alcuni di essi (tossiferina, C-alcaloide E e G, C-curarina) si dimostrarono molto attivi nel paralizzare la muscolatura striata di diversi animali (gatti, conigli, ratti, topi, rane). Rimarchevole fu specialmente la grande specificità d'azione, per cui nel caso delle sostanze curarizzanti più attive (tossiferina e diallil-nor-tossiferina) non si constatò diminuzione della pressione o bronchocostrizione per bloccaggio ganglionare o liberazione di istamina. Furono queste ragioni che ci indussero alla prima prova clinica sull'uomo della C-curarina e della tossiferina, più tardi dell'Alloferina.

Le proprietà farmacologiche dei diversi alcaloidi allo stato puro furono di natura simile, specie in seno alle tre triadi di origine strutturale comune (triade della diidrotossiferina, triade della C-curarina, triade della C-calebassina).

In tal modo esistono chiare correlazioni fra la struttura e l'azione di questi alcaloidi. Marcando la C-curarina, la tossiferina ed il suo derivato diallil-nor-tossiferina con radicali del tipo  $^{14}\text{C}$ - o  $^3\text{H}$ -metile o  $^3\text{H}$ -allile, si arrivò pure ad una conoscenza esatta della distribuzione, del metabolismo e del meccanismo d'azione all'altezza della placca terminale. Si poté così formarsi un nuovo concetto sul meccanismo di blocco di queste sostanze curarizzanti altamente specifiche e sul meccanismo di trasmissione delle stimolazioni nervose.

### *Summary*

Since 1950 we have been interested in the pharmacological testing of numerous calabash alkaloids, as these have for the first time been prepared pure by KARRER, SCHMID and coworkers. A few of them (toxisferin, C-alka-

loid E and G, C-curarin) have proved to be very active in paralysing the striated musculature of different species of animal (cat, rabbit, rat, mouse, frog). Particularly striking was the high degree of specificity of action, in that the blood pressure decreasing or broncho-constriction through ganglion blockade and liberation of histamin was lacking in the most strongly active curare substances (toxiferin and the synthetic diallyl-nor-toxiferin). This observation led to the first clinical testing of C-curarin and toxiferin and later Alloferin in man.

The pharmacological characteristics of pure alkaloids were similar, especially within the three structurally conditioned triades (dihydrotoxiferin triade, C-curarin triade, C-calebassin triade).

There are, therefore, definite relationships between the structure and the action of these alkaloids. The marking of C-curarin, toxiferin and its derivatives diallyl-nor-toxiferin with  $C^{14}$  and  $^3H$ -methyl or  $^3H$ -allyl groups, also led to more exact knowledge of the distribution, metabolism and mechanism of action on the end plates. In this way it was possible to obtain a new conception of the block action of these highly specific curare substances and the mechanism of the nervous transmission of the stimulus to the muscles.

BERNARD CL.: *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*, S. 305. Paris 1857. – BOEHM R.: *Heffters Hdb. exp. Pharmakol.*, Bd. II/1, S. 179. Berlin 1920. – BROCKELSBY R.: *Phil. Trans. roy. Soc. Lond.* 44, 408 (1747). – CODE C. F.: *J. Physiol. (Lond.)* 89, 257 (1937). – DE LA CONDAMINE: *Relation d'un voyage fait dans l'intérieur de l'Amérique méridionale*. Paris 1745, in: DIDOT, *Histoire générale des voyages*, Paris 1757. – FONTANA F.: *Sur les poisons et sur le corps animal*. Florenz 1781. – VON HUMBOLDT A. und BONPLAND A.: *Voyages aux régions équinoxiales du nouveau continent*. 1807. – KÖLLIKER A.: *C.R. Acad. Sci. (Paris)* 43, 791 (1856); *Virchows Arch. path. Anat.* 10, 3 (1856). – PATON W. D. M. und PERRY W. L. M.: *Brit. J. Pharmacol.* 6, 299–310 (1951). – SCHOMBURGK R.: *On the Urari*. *Ann. a. Mag. Nat. Hist.* 1841; *Reisen in Guiana und am Orinoko*. Leipzig 1841. – VIRCHOW R. und MUENTER J.: in: *Rich. Schomburgk's Reisen in British Guiana*. Leipzig 1848. – WASER P. G.: *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 8, 342–350 (1950) und 11, Suppl. VIII (1953); *Advances in drug research*, Bd. 3. Academic Press, London 1966; *The Pharmacology of cholinergic and adrenergic Transmission*, S. 129. Pergamon Press, Oxford 1965. – WASER P. G., SCHMID H. und SCHMID K.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 96, 386 (1954). – WASER P. G. und LÜTHI U.: *Nature (Lond.)* 178, 981 (1956); *Arch. int. Pharmacodyn.* 92, 272–296 (1957); *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 20, 237–251 (1962); *Metabolismus und Verteilung von Diallyl-nor-Toxiferin*. In Vorbereitung (1966). – WASER P. G. und HARBECK P.: *Erste klinische Anwendung der Calebassenalkaloide Toxiferin I und Curarin I*. *Anästhesist* 8, 193–198 (1959); *Pharmakologie und klinische Anwendung des kurzdauernden Muskelrelaxans Diallyl-nor-Toxiferin*. *Anästhesist* 11, 33–37 (1962). – WIELAND H., KONZ W. und SONDERHOFF R.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* 527, 160–168 (1937). – WIELAND H. und PISTOR H. J.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* 536, 68–77 (1938). – WIELAND H., BAEHR K. und WITKOP B.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* 547, 156–179 (1941).

Adresse des Autors: Prof. Dr. P. G. Waser, Direktor des Pharmakologischen Instituts der Universität, Gloriastraße 32, 8006 Zürich