

Geschichte der Entdeckung von Curare

RAFAEL DUDZIAK

1. Entdeckung von Curare in Südamerika

Ein Ergebnis der ersten Reise CHRISTOPH KOLUMBUS von Spanien über die Kanarischen Inseln in Richtung Westen war 1492 die Entdeckung der „Neuen Welt“. Zudem lernte man fremde Kulturen, neue Pflanzen und Tiere kennen. Die Begeisterung über die Entdeckung faszinierender Länder wurde jedoch durch Verluste von Menschen aus der eigenen Mannschaft getrübt, deren Tod nach einer nur scheinbar harmlosen Verletzung durch Pfeile der Eingeborenen verursacht worden war.

Erkenntnisse über die geheimnisvollen Todesfälle liefern Notizen von PETER MARTYR D'ANGHERA, einem hohen Würdenträger der römischen Kirche. Die kurz nach KOLUMBUS Rückkehr nach Spanien angefertigten Notizen wurden 1516 in dem Buch „De orbe novo“ veröffentlicht. Das Buch enthält Gespräche mit den Teilnehmern der ersten drei Expeditionen von KOLUMBUS, die MARTYR selbst geführt und in Form von Briefen an ASCORIO SFORZA in Rom geschrieben hat. Es heißt dort, dass etwa 30 spanische Matrosen und Soldaten in das Landesinnere gerudert waren und plötzlich von Männern und Frauen in einem Kanu mit Pfeilen beschossen wurden. Zwei Soldaten wurden getroffen. Trotz der verhältnismäßig harmlosen Verwundung starben beide Spanier innerhalb kurzer Zeit. Als man die Pfeile genauer betrachtete, entdeckte man, dass ihre Spitze mit einer braunen Masse bestrichen war. Sehr bald wurde klar, dass es sich dabei um eine aus „todbringenden“ Pflanzen stammende Flüssigkeit handelte, die beim Eindringen ins Blut tödlich wirkt. In dem Buch von MARTYR, das zunächst lateinisch verfasst war und später in mehrere Sprachen übersetzt wurde, findet sich auch eine Beschreibung der Zubereitung des Giftes. Der Wahrheitsgehalt der Aussagen ist allerdings nicht belegt. Für die Herstellung des Giftes sollten nur alte Frauen zuständig gewesen sein. Man sperrte sie in Hütten ein, in denen sie den Pflanzensud einige Tage kochten, bis die Flüssigkeit eingedickt und zum Bestreichen von Pfeilen brauchbar war. Erst dann öffnete man die Türen. Nur wenn die Zubereiterinnen halb tot auf dem Boden lagen, galt das Gift als wirksam. Fand man dagegen die Frauen munter vor, wurden sie streng bestraft und das offensichtlich unbrauchbare Gift weggeworfen. Aus heutiger Sicht erscheint die Beobachtung, dass man durch das Einatmen der hohen Konzentration der in den Pflanzen enthaltenen Gifte eine Lähmung der Muskulatur erreichen konnte, nicht unwahrscheinlich. Voraussetzung für diese Annahme ist, dass das Gift über die Lunge in das Blut gelangen kann.

Solche phantastischen Geschichten ließen viele Berichte über die Pfeilgifte der indianischen Bevölkerung entstehen. GONZALES OVIEDO Y VALDES, ein Reisegefährte KOLUMBUS auf dessen dritter Fahrt 1498, berichtete 1535 aus eigener Anschauung, dass die Pfeile aus einem schmalen rohrartigen Holz gefertigt waren. An der Spitze des Holzes war häufig ein scharfer Fischzahn befestigt, der mit einer braunen Flüssigkeit bestrichen war. OVIEDO ist auch die erste genaue Beschreibung der Pflanzen zu verdanken, aus denen das Gift hergestellt wurde. Nach seinen Angaben handelte es sich um Lianen, deren apfelartige Früchte das Gift enthielten. Bei OVIEDO heißt es: „Die

Äpfel, mit denen die Indianer ihre Pfeile vergifteten, wuchsen auf Bäumen mit sehr verzweigten Ästen, welche von vielen, intensiv grünen und dicken Blättern bedeckt waren. Sie waren beladen mit einem Überfluss an diesen bösen Früchten, die sehr ähnlich denen auf Sizilien zu findenden Muskatbirnen waren. Sie sahen harmlos und einladend schmackhaft aus, aber niemand verspürte Lust sie zu probieren.“ Obwohl viele Entdeckungsforscher die Regenwälder Südamerikas bereisten (CHRISTOBAL D’ACUNA 1641, DE LA CONDAMINE 1742, ALEXANDER VON HUMBOLDT 1800), wurde die erwähnte Pflanze erst 1841 von ROBERT SCHOMBURGK als *Strychnos toxifera* wissenschaftlich beschrieben.

Erst nach vielen Jahren der Curare-Forschung gewann man einen Überblick, welche Organismen die Pfeilgifte liefern. Im östlichen Amazonasbecken im Gebiet des Rio Negro und Orinoko werden besonders *Strychnos mitscherlichii* M.R.SCHOMB und *Strychnos solimoesana* KRUKOFF, so bei den Mainatari, Jabahani, Piaroa, Baniva und Susi, während die Pfeilgifte der Arecuna, Patamoña und Mayoruña zusätzlich Extrakte aus *Strychnos toxifera* R.H.SCHOMB. ex BENTH. enthalten (Bauer 1965). *Strychnos toxifera* dient in Britisch Guayana, Venezuela und Ecuador, aber auch in anderen Teilen des Amazonasbeckens zur Zubereitung der Pfeilgifte. Zusätzlich werden auch *Strychnos tomentosa* BENTH. und *Strychnos froesii* DUCKE verwendet. Curare gewinnt man auch aus *Chondrodendron tomentosum* RUIZ & PAV., die als einzige Curare-Pflanze Tubocurarin enthält. Insbesondere Angehörige des Yahuna-Stammes aus der Gegend des Flusses Japura verkaufen heute an Souvenirsammler mit *Chondrodendron* präparierte Pfeile und Blasrohre. In Südamerika werden auch tierische Stoffe als Pfeilgifte benutzt. So wird die Haut eines Frosches (*Phylllobates terribilis*) für die Präparation von Pfeilspitzen genutzt. Es konnte gezeigt werden, dass 0,17 mg der giftigen Alkaloide aus der Haut bei einem 70 kg schweren Menschen eine vollkommene Muskellähmung auslösen.

2. Experimente zur Erforschung der Giftwirkung

Über den Wirkstoff der Pflanzen war im 17. und 18. Jh. wenig zu erfahren, weil es an Nachweismethoden für die Inhaltsstoffe fehlte. Man begnügte sich damit, Früchte und Pflanzen sowie Behältnisse mit dem Pfeilgift zu sammeln. Die gesammelten Objekte wurden nach Europa gebracht und vor allem in England und Frankreich von Botanikern und Medizinern untersucht. Intensivere Studien wurden vor Ort nur dann durchgeführt, wenn Botaniker auf den Schiffen mitreisten. LAURENCE KEYMIS, der mit Sir WALTER RALEIGH (1552-1618) etwa 1596 in Venezuela weilte, ist es zu verdanken, nicht nur die giftigen Pflanzen aufgelistet, sondern auch verschiedene Namen für das Pfeilgift publiziert zu haben. In seinen Aufzeichnungen finden sich die Begriffe „Ourare“, „Voorari“, „Urari“ und die heute noch gültige Bezeichnung „Curare“.

Die Academie Française entsandte 1735 den Forscher CHARLES MARIE DE LA CONDAMINE (1701-1774) auf eine Expedition nach Quito in Ecuador. Sein Begleiter in das Landesinnere war der in Ecuador ansässige spanische Offizier ANTONIO DE ULLOA, der sich sehr für Pfeilgifte interessierte. Er experimentierte mit dem Gift und behauptete, dass die Ursache des Todes in der Bildung von Blutgerinnseln zu sehen sei.

DE LA CONDAMINE dagegen begann sich erst auf der Rückreise für die Pfeilgiftpflanzen zu interessieren. Er erwarb von den Ortsansässigen viele Pflanzen, darunter auch *Strychnos toxifera*, und brachte sie nach Europa. Einen Teil der Pflanzen untersuchte er an der Universität Leiden, wo er mit dem holländischen Arzt BOERHAAVE, dem Anatomen ALBINUS und dem späteren Gründer der Wiener Medizinischen Schule, VAN SWIETEN, an Hühnern experimentierte. Ziel der Versuche war das Auffinden eines Curare-Gegengiftes, was aber nicht erreicht wurde. Fast zeitgleich untersuchte der englischer Forscher M. HERRISANT die Wirkung von Curare. Ähnlich wie die Menschen im Regenwald extrahierte er die giftige Substanz durch Kochen und Eindicken. Es half ihm dabei ein Laborant, der immer dann, wenn er die Extraktionsvorgänge überwachte und dadurch Dämpfe der kochenden Flüssigkeit einatmete, „krank und schwach“ wurde. Die Symptome verschwanden nach kurzer Zeit spontan. Wie bei den indianischen Frauen verursachten über die Lunge ins Blut aufgenommene Curare-Bestandteile diese Symptome. Trotz all dieser Bemühungen wusste man im 18. Jahrhundert immer noch nichts Konkretes über die Struktur und Art der Verbindung, aus der das Gift bestand.

EDUARD BANCROFT (1744-1821), ein englischer Arzt und Naturforscher, brachte die Erkenntnisse über die Pfeilgifte ein Stück weiter. Er war der erste, der eine genaue Beschreibung der Zutaten lieferte, aus denen die Pfeilgifte hergestellt wurden. Der italienische Physiologe und Anatom ABBÉ FELIX FONTANA (1720-1805) griff 1780 die Idee einer Verabreichung von Curare über die Lunge auf. Er experimentierte mit Kaninchen, denen er Curare in Venen und Nerven injizierte. Er stellte fest, dass die Injektion von Curare in den Nervus ischiadicus keine Wirkung hat. Er schloss daraus, dass Curare die Kontraktionsfähigkeit der willkürlichen Muskulatur nur dann zerstört, wenn es intravenös verabreicht wird und dass die Kontraktilität der Herzmuskulatur von Curare überhaupt nicht beeinträchtigt wird. Diese Beobachtungen wurden einige Jahre später durch ALEXANDER VON HUMBOLDT während seiner Südamerika-Reise durch Versuche an Fröschen bestätigt. BENJAMIN COLLINS BRODI (1783-1862) stellte mit Experimenten an Katzen fest, dass die Vergiftung durch Curare vorübergehender Natur ist. Tiere, die während der Muskellähmung künstlich beatmet wurden, überlebten die Vergiftung ohne Schaden.

Durch C. BERNARD (1813-1887) wurde die Natur der Wirkung der Curare-Gifte aus *Strychnos* und *Chondrodendron* endgültig enträtselt. Seine Experimente an Fröschen führten zu der Erkenntnis, dass Curare auf die Übertragung der Impulse zwischen den motorischen Nerven und der Muskulatur wirkt.

3. Wirkung des Giftes auf Nerven und Muskulatur

Die Kontraktion eines Muskels ist Folge eines Impulses, der vom Zentralnervensystem ausgeht und über die peripheren Nerven weitergeleitet wird. In der Nähe der Muskeln verzweigen sich diese Nerven, dringen aber nicht in die Muskelzelle ein, sondern bleiben von dieser durch einen sogenannten synaptischen Spalt getrennt. Die Übertragung des Reizes vom Nerv zum Muskel funktioniert über chemische Botenstoffe, die von der Nervenendigung abgegeben werden und auf die Muskelmembran wirken. Sobald der Botenstoff Acetylcholin über den synaptischen

Spalt an der Muskelmembran ankommt, lagert sich die Substanz dort an spezifische Bindungsorte an, was letztlich dazu führt, dass sich der Muskel zusammenzieht. Die lähmende Wirkung von Curare beruht nun darauf, dass sich das Gift an die Bindungsorte für Acetylcholin anlagert und sie damit blockiert. Solange Curare-Moleküle die Bindungsstellen besetzen, bleibt der Muskel gelähmt. Da dies auch die Atemmuskulatur betrifft, führt eine Curare-Vergiftung durch Lähmung der Atemmuskulatur zum Atemstillstand und damit normalerweise zum Tode. Erst wenn Curare vom Körper abgebaut wird oder die Menge des Acetylcholins im synaptischen Spalt größer als die des Curare wird, verdrängt Acetylcholin das Curare vom Bindungsort und die Giftwirkung verschwindet. Alle Stoffe, die die Acetylcholin-Menge im synaptischen Spalt steigern können, wirken bei Curare-Vergiftungen als Gegenmittel. Dies kann geschehen, indem die Acetylcholin abbauenden Stoffe gehemmt werden; daher kann man beim Menschen sogenannte Anticholinergika injizieren.

4. Curare als wichtiges Hilfsmittel in der Medizin

Die Suche nach der sinnvollen Anwendung von Curare in der Medizin begann in den dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts, als es dem amerikanischen Pharmaunternehmen SQUIBB gelang, eine größere Menge (25 Pfund) des Rohstoffes Curare zu kaufen. Der Reinheitsgrad von Curare-Präparaten, so auch des angebotenen Intocostrins, war in der damaligen Zeit allerdings noch unsicher. Für diese Substanz bekundeten zuerst Orthopäden für die Behandlung von spastischen Kontrakturen ihr Interesse. Danach erfolgten Untersuchungen von BENNETT, der Curare zur Verhinderung von Knochenbrüchen bei Elektroschocks einsetzte. In dieser Zeit wurde Curare auch als muskelentspannendes Mittel den Anästhesisten empfohlen. Voraussetzung für die Anwendung von Curare war die Beherrschung der künstlichen Beatmung während einer Operation.

Der kanadische Anästhesist H. J. GRIFFITH kam zu der Erkenntnis, dass die Erschlaffung der Muskulatur nicht nur eine Verflachung der Narkose ermöglicht, sondern dem Chirurgen bisher nicht mögliche günstige Operationsbedingungen bietet. Am 23. Januar 1942 injizierte er zum ersten Mal in der Geschichte der Anästhesie einem jungen Mann für eine Blinddarmoperation Intocostrin intravenös, wonach die Bauchmuskulatur erschlaffte und der Chirurg unter ausgezeichneten Bedingungen operieren konnte. Dieses Datum gilt als ein Meilenstein in der modernen Anästhesie und Chirurgie. Seitdem nahm die Entwicklung von muskelentspannenden Mitteln einen enormen Aufschwung. Curare verlor an Bedeutung zugunsten sehr nebenwirkungsarmer synthetischer Muskelrelaxanzien, die in der Anästhesie bis heute bei nahezu jeder Operation Anwendung finden. Das Kapitel Curare darf in der Anästhesie inzwischen als abgeschlossen gelten.