

**Historische
Entwicklung des Konzepts
der Transmittersubstanz
mit besonderer Berücksichtigung
der Geschichte der Curareforschung**

Diplomarbeit
im Fach Biologie

an der
Universität Konstanz

vorgelegt von
Roman Lindinger

Konstanz, im Juli 1995

Meiner Mutter

Inhalt

1. Einleitung	4
2. Welche Vorstellung hat man heute von Transmittern und synaptischer Transmission?	7
3. Atropin in Frühzeit, Antike und Mittelalter	19
4. Curare im Entdeckungs- und Kolonisationszeitalter	22
5. Bancrofts "natural history of Guiana" von 1769	26
6. 1781 - Fontanas richtige Erklärung der Curarewirkung	36
7. Anfang des 19. Jahrhunderts beschäftigten sich Brodie und Emmer mit Curare	39
8. Bernard begann 1850 mit seinen "recherches sur le curare"	42
9. Kölliker publizierte 1856 "physiologische Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte"	46
10. Kühne untersuchte ab 1859 "die Endigungsweise der Nerven in den Muskeln"	50
11. Ende des 19. Jahrhunderts - Entstehung der Konzepte von Neuron und Synapse	53
12. Langley postulierte um 1905 die Existenz von "receptive substances"	56
13. 1921 - Loewis erster Beweis einer chemischen Transmission der Nervenwirkung	61

"Die Bemühungen, welche die Menschen anwenden, um die Wahrheit zu entdecken, sind also eine Art von Glücksspiel, in welchem die Wahrscheinlichkeit in Irrthümer zu gerathen sehr groß ist, hingegen die Wahrscheinlichkeit die Wahrheit zu finden sehr klein bleibt. Diejenigen, welche später kommen, sind weniger in Gefahr zu irren, weil sie sich die Irrthümer anderer zu Nutze machen, und die Anzahl der Fälle nicht so groß mehr finden, welche zum Irrthum leiten."¹

Felice Fontana, 1787

Einleitung

Ein kleines Stück Geschichte der Naturwissenschaft möchte ich in dieser Arbeit etwas genauer unter die Lupe nehmen: einen Abschnitt der historischen Entwicklung der Neurophysiologie und der benachbarten Gebiete Pharmakologie und Toxikologie. Doch nicht die Geschichte dieser Disziplinen in ihrer ganzen Breite soll Gegenstand meiner Betrachtung sein, sondern nur ein Aspekt daraus. Ausgehend von unserer heutigen Vorstellung von chemischer synaptischer Transmission anhand der Darstellung in modernen Lehrbüchern will ich versuchen zu zeigen, in welcher Folge von Entdeckungen, Erkenntnissen und daraus abgeleiteten Vorstellungen die Wissenschaftsgeschichte dahingehend ihren Lauf nahm. Nicht zuletzt gilt mein Interesse den Forscherpersönlichkeiten, die an der Entwicklung maßgeblichen Anteil hatten.

Dabei möchte ich die Geschichte in dieser Angelegenheit früher beginnen lassen, als man vielleicht erwarten würde. Zunächst einmal: Der exakte Nachweis, daß an einer bestimmten neuroanatomisch lokalisierbaren Synapse eine bestimmte Substanz als Transmitter fungiert, ist auch im heutigen Zeitalter der Immunocytochemie nicht leicht zu erbringen.² In seinem aktuellen Lehrbuch "Neurobiologie" nennt Reichert dafür folgende Kriterien:

"Der Stoff sollte

- im Neuron synthetisiert werden;
- in der präsynaptischen Endigung in genügend hoher Konzentration vorliegen;

¹Fontana, 1787, S. 398.

²Siehe Alberts et al., 1990, S. 1304 und S. 1316.

- den gleichen Effekt auf die Zielzelle haben, wenn er von außen in wirksamen physiologischen Konzentrationen appliziert wird;
- in seiner Wirkung durch diejenigen pharmakologischen Substanzen blockiert werden, welche auch die synaptische Transmission blockieren;
- in spezifischer Weise aus dem synaptischen Extrazellulärraum eliminiert werden.¹³

Obwohl man annimmt, daß die Zahl der insgesamt vorkommenden neuroaktiven Substanzen - besonders durch die um 1975 bei der Suche nach einem endogenen Liganden des Opiatrezeptors entdeckte Gruppe der Neuropeptide⁴ - in die Tausende geht,⁵ ist dieser Nachweis wegen der Kleinheit der (sub)zellulären Dimensionen und der geringen Substanzmengen bis jetzt erst für den klassischen Transmitter Acetylcholin und wenige andere Stoffe lückenlos erbracht.

Doch lange bevor der Wissenschaft des 20. Jahrhunderts die Übertragung des elektrischen Nervenimpulses von einer Nervenzelle auf eine andere (oder die Beeinflussung einer Effektorzelle) als präsynaptische Ausschüttung und postsynaptische Rezeption von Transmittersubstanzen experimentell zugänglich wurde, war der Mensch mit der Entdeckung, Verwendung und Wirkungserforschung bestimmter pflanzlicher Giftstoffe schon in früher Zeit bezüglich der chemischen synaptischen Transmission auf einer ganz heißen Spur. Ich denke an solche Pflanzengifte, vornehmlich aus der Gruppe der Alkaloide, welche, wenn sie in den tierischen Organismus gelangen, sich mit hoher Affinität an eben dieselben postsynaptischen Rezeptoren binden, die der molekulare Wirkungsort der physiologisch vorkommenden Transmittersubstanzen sind. Ihre höchst toxische Wirkung rührt daher, daß sie die Bindungsstellen für den eigentlichen Transmitter besetzen,⁶ jedoch keine postsynaptische Wirkung (wie zum Beispiel die Änderung des Öffnungszustandes von Ionenkanälen) entfalten. Die betreffende synaptische Transmission ist dadurch blockiert, mit allen möglicherweise katastrophalen Folgen für das Tier. Im Verhältnis zu den Transmittern werden diese Giftstoffe deshalb als Antagonisten bezeichnet. Sie kommen in den entsprechenden Pflanzen in beträchtlichen Mengen vor und sind aus diesen, wenn auch nicht in Reinform so doch als Gemisch von bei weitem ausreichender Wirksamkeit, leicht extrahierbar. Dies ist 'Naturvölkern' (ohne chromatographische Techniken) möglich. Und damit auch die gezielte Anwendung der Gifte nach Erfahrungswerten.

Unser heimisches Atropin als Blocker am muscarinischen Acetylcholinrezeptor und besonders das exotische Curare als Blocker der nicotinisch cholinergen⁷ Transmission auf die

³Reichert, 1990, S. 90.

⁴Siehe Terenius & Wahlström, 1975 und Hughes, 1975.

⁵Reichert, 1990, S. 93.

⁶Genaugenommen gibt es in bezug auf die Rezeptorbindung verschiedene Arten von molekularem Antagonismus.

⁷Zum Ursprung dieser Nomenklatur siehe Dale, 1933.

Skelettmuskulatur sollen vor allem Gegenstand dieser Arbeit sein. Vom aus europäischer Sicht ersten Kontakt mit diesem zunächst große Furcht einflößenden Gift im Entdeckungs- und Kolonisationszeitalter und von den Wirkungsbeschreibungen in frühen naturkundlichen Reiseberichten über die in den umfangreichen Arbeiten von Claude Bernard und Albert von Kölliker gipfelnde toxikologisch-physiologische Curareforschung des 18. und 19. Jahrhunderts sehe ich einen Erkenntnisweg, der direkt zur Hypothese von der Existenz rezeptiver Substanzen führt, die John Newport Langley (ausgehend von den Ergebnissen Bernards und Köllikers) im Jahr 1905 formulierte. Nachdem am Anfang des 20. Jahrhunderts immer mehr Fakten darauf hindeuteten, daß Nerven mittels chemischer Substanzen ihre Wirkung entfalten könnten, lieferte Otto Loewi mit seiner epochalen Veröffentlichung von 1921 den ersten Beweis einer chemischen Transmission der Nervenwirkung. Das Grundkonzept von Transmittersubstanz und rezeptiver Substanz war damit erstellt. Es sollte sich als äußerst fruchtbar erweisen und erfuhr in der Forschung unseres Jahrhunderts die detaillierteste Ausgestaltung.

Ein für mich unerwarteter Fund bei meinen Recherchen in der naturwissenschaftlichen Literaturgeschichte präsentiert sich in der Person des Italieners Felice Fontana. Dieser, obwohl natürlich dem Erkenntnishorizont seiner Zeit verhaftet, kam durch seine Experimente bereits 1781 zur gut begründeten Vorstellung, daß Curare in keiner Weise auf die Nerven selbst wirkt, sondern "das Principium der Reizbarkeit der Muskeln angreift, ob es gleich nicht auf die Reizbarkeit des Herzens wirkt"⁸. Dies ist begrifflich mit dem heutigen Stand der Molekularbiologie vollkommen vereinbar. Und es ist um so bemerkenswerter, als die Curareforschung des 19. Jahrhunderts mit ihren Exponenten Bernard und Kölliker in die von Fontana ausdrücklich verworfene Erklärungsmöglichkeit zurückfiel, Curare lähme die Endigungen der (motorischen) Nerven.

⁸Fontana, 1787, S. 313.

Welche Vorstellung hat man heute von Transmittern und synaptischer Transmission ?

Bevor ich mich in die frühe Geschichte stürze, will ich über das in der Einleitung Angedeutete hinaus noch besprechen, was man sich unter Transmittern und synaptischer Transmission heute vorstellt. Dabei möchte ich mich (auch was historisierende Exkurse in die jüngere Geschichte angeht) relativ kurz fassen. Die Details können leicht in den zitierten umfangreichen Lehrbüchern nachgesehen werden.

Bei Synapsen kann man grundlegend unterscheiden zwischen dem häufig vorkommenden chemischen und dem seltenen elektrischen Typus. Es wird allgemein Ed Furshpan und David Potter zugeschrieben,⁹ mit ihrer Arbeit von 1959 den ersten Nachweis einer elektrischen Synapse geliefert zu haben. Sie untersuchten in einem Abdominalganglion des Flußkrebes die Transmission von der lateralen Riesenfaser auf ein Motoneuron und stellten mit intrazellulären Ableitungen als wichtigstes Ergebnis fest, daß der Transfer des elektrischen Signals an dieser Stelle praktisch ohne (die bei chemischen Synapsen als Sekretions- und Diffusionszeit der Transmittersubstanz über den synaptischen Spalt benötigte) zeitliche Verzögerung erfolgt:

"With a recording electrode in each fibre it was found, during orthodromic nerve-impulse transmission, that the delay between the foot of the pre-fibre spike and the beginning of the p.s.p. was very small (usually about 0.1 msec)."¹⁰

Bei dieser Synapse handelt es sich um einen Gleichrichter. Das heißt, der Signaltransfer in einer Richtung ist gegenüber dem in der Gegenrichtung erheblich erleichtert. Dies ist bei elektrischen Synapsen nicht so selbstverständlich wie bei chemischen.

Eine elektrische Synapse zwischen zwei Neuronen entsteht gewöhnlich durch die Ausbildung einer im Englischen sogenannten gap junction ("Spaltverbindung"), wie sie auch in nichtneuronalen Geweben zur metabolischen Koppelung von Zellgruppen zu finden ist. Bei einer gap junction sind die Membranen zweier Zellen in einer Region vom Durchmesser 0.1 bis 10 µm einander bis auf den sehr geringen Abstand von 2 bis 4 nm angenähert.¹¹ In dieser Region sind in die Membranen beider Zellen zahlreiche Connexone eingelagert. Ein Connexon ist ein etwa 30 kD großes Transmembranprotein, das aus sechs gleichartigen Untereinheiten aufgebaut ist, die einen zentralen

⁹Siehe z. B. Hucho, 1982, S. 160; Reichert, 1990, S. 83; Shepherd, 1994, p. 133.

¹⁰Furshpan & Potter, 1959, p. 323.

¹¹Quantitative Angaben von Shepherd, 1994, p. 105.

Kanal von etwa 2 nm Durchmesser umschließen.¹² Kommen zwei Connexone der beiden benachbarten Zellen (in geöffnetem Zustand) genau aufeinander zu liegen, so entsteht ein Interzellularkanal, den Ionen und Moleküle bis etwa 1kD passieren können.¹³ Eine präsynaptisch auftretende Potentialänderung kann sich über eine gap junction bei geringem elektrischem Widerstand (d. h. mit nur geringer Abschwächung) und geringer Verzögerungszeit durch Ionenfluß der postsynaptischen Zelle mitteilen. Man nimmt an, daß durch bestimmte Faktoren wie z. B. Änderungen des intrazellulären pH-Wertes oder der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration die Connexone zwischen offener und geschlossener Konformation hin und her geschaltet und somit die Übertragungseigenschaften einer elektrischen Synapse verändert werden können.

Im Zeitpunkt und den Umständen der Entdeckung der elektrischen Synapse sehen manche Autoren eine "Ironie der Wissenschaftsgeschichte".¹⁴ Nachdem sich die von Santiago Ramón y Cajal, Wilhelm von Waldeyer-Hartz und anderen Ende des 19. Jahrhunderts aufgestellte Neuronentheorie¹⁵ gegenüber der Retikulumtheorie nach jahrzehntelangen Kämpfen endlich allgemein durchgesetzt hatte, wurde mit der Entdeckung der elektrischen Synapse eben doch die von den Retikularisten vertretene syncytiale Kontinuität des Plasmas als Möglichkeit erkannt. Zum anderen hatte der in der Neurobiologie und Philosophie unseres Jahrhunderts so namhafte australischstämmige Sir John Carew Eccles (*1903) bis in die 1950er Jahre die Hypothese der elektrischen synaptischen Transmission für das ZNS und die motorische Endplatte vertreten.¹⁶ Mit zunehmender Evidenz für eine chemische Transmission auch an diesen Synapsen gab Eccles seine elektrische Hypothese vollkommen auf. Und das fast gleichzeitig mit der Entdeckung von Furshpan und Potter. Auch unter Verweis auf die erste Auflage (1957) seines Lehrbuchs "The Physiology of Nerve Cells" schrieb Eccles 1959 in dem Artikel "The development of ideas on the synapse":

¹²Quantitative Angaben von Reichert, 1990, S. 86.

¹³Quantitative Angabe von Reichert, 1990, S. 85.

¹⁴Siehe Hucho, 1982, S. 160 und Reichert, 1990, S. 83.

¹⁵Dazu siehe Waldeyer-Hartz, 1891.

¹⁶Siehe Eccles, 1946 und 1949.

"Already a considerable theoretical structure has been erected on the basis of chemical transmitter mechanisms across synapses. The experimental evidence [...] gives assurance in finally rejecting the possibility of electrical transmission."¹⁷

Die chemische Synapse als *der* Mechanismus zur Übertragung fortgeleiteter elektrischer Signale (Aktionspotentiale) von einem Neuron auf eine andere Zelle ist, was die heute bekannten (und wohl erst die noch unbekannt!) zellphysiologischen Details physikalischer und chemischer Art angeht, so komplex und in so vielen Varianten anzutreffen, daß ich mich im Rahmen dieser Arbeit auf die Skizzierung der Grundzüge beschränken muß. Auf den aller kürzesten Nenner gebracht kann man sagen: An einer chemischen Synapse wird ein präsynaptisch eintreffendes frequenzcodiertes *elektrisches* Signal zunächst in ein *chemisches* Signal und dieses dann postsynaptisch wieder in ein elektrisches Signal umgewandelt, welches nun aber in Amplitudencode vorliegt.

Nun möchte ich das Ganze doch noch etwas ausführlicher darstellen. Zunächst einmal muß die Stoffwechselmaschinerie der präsynaptischen Zelle das präsynaptische Ende mit den nötigen (Membran-)Proteinen (z. B. spannungssensitiven Ca^{2+} -Kanälen) ausstatten und die verwendete Transmittersubstanz synthetisieren und in Vesikel 'verpacken'. Da sie direkt vom Genom codiert werden, "können Neuropeptide nur im Zellkörper hergestellt und wahrscheinlich auch nur dort in Vesikel eingebracht werden. Diese Vesikel müssen also vom Zellkörper zu den synaptischen Endigungen transportiert werden."¹⁸ Die niedermolekularen Transmitter, die keine Peptide sind, werden aus intermediären Stoffwechselprodukten synthetisiert, können also ohne größere Transportwege im Cytosol der präsynaptischen Endigung hergestellt und wiederaufgearbeitet werden. So zum Beispiel Acetylcholin, welches von dem Enzym Cholinacetyltransferase (auch Cholinacetylase genannt) aus Cholin und dem mitochondrialen Stoffwechsel entstammendem Acetyl-Coenzym A synthetisiert wird. Da, nachdem das zum Einsatz gekommene Acetylcholin im synaptischen Spalt von der Acetylcholinesterase zu Acetat und Cholin hydrolysiert worden ist, es für das Cholin in der präsynaptischen Membran einen aktiven Wiederaufnahmemechanismus gibt,¹⁹ existiert ein Cholinkreislauf auf engstem Raum. Solche Wiederaufnahmemechanismen (meist für das intakte Transmittermolekül) sind in vielen Fällen bekannt.

¹⁷Eccles, 1959, p. 55f.

¹⁸Reichert, 1990, S. 96.

¹⁹Siehe Shepherd, 1994, p. 172f.

Trifft nun ein Aktionspotential, das sich entlang der Membran des Axons durch Öffnen und Schließen von spannungsgesteuerten Na^+ -Kanälen (häufig in Zusammenwirken mit spannungsgesteuerten K^+ -Kanälen) fortbewegt, am präsynaptischen Ende eines Neurons ein, so führt die kurzzeitige Depolarisation der Membran zum Öffnen der hier befindlichen spannungsgesteuerten Ca^{2+} -Kanäle.

"Das Kanalprotein, das Ca^{2+} in die Zelle läßt - der spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanal - hat eine einzigartig wichtige Funktion. Er hat die einzige bekannte Möglichkeit, elektrische Signale - vorübergehende Depolarisation der Membran - in chemische Veränderungen im Innern der Nervenzelle umzuwandeln."²⁰

Durch Transportmechanismen halten nicht nur Nerven-, sondern alle Eukaryontenzellen einen enormen Konzentrationsgradienten für Ca^{2+} -Ionen über ihrer Zellmembran aufrecht. Dieser liegt in der Größenordnung von $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{intraz.}} = 10^{-7} \text{ M}$ gegenüber $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{extraz.}} = 10^{-3} \text{ M}$.²¹ Der sich bei Öffnung der spannungsgesteuerten Ca^{2+} -Kanäle infolge des steilen elektrochemischen Gradienten ergebende Einstrom von Ca^{2+} in die Zelle ist der auslösende Faktor für die Verschmelzung synaptischer Vesikel mit der präsynaptischen Membran und damit für die (exocytotische) Freisetzung von Transmittersubstanz in den synaptischen Spalt. Daß die Menge an freigesetztem Transmitter tatsächlich nur vom intrazellulären Konzentrationsanstieg freier Ca^{2+} -Ionen abhängt und nicht etwa direkt vom Auftreten von Aktionspotentialen, kann an der Riesensynapse des Tintenfischs durch Mikroinjektion von Ca^{2+} in das präsynaptische Ende bei Registrierung des postsynaptischen Potentials nachgewiesen werden.²²

Wie elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen, befinden sich im Axonende der Nerv-Muskel-Endplatte von Vertebraten Tausende von gleichartigen Vesikeln von etwa 40 nm Durchmesser, von denen man annehmen zu dürfen glaubt, daß jede circa 5000 Moleküle Acetylcholin enthält.²³ Die durch ein einziges Aktionspotential ausgelösten Vorgänge der exocytotischen Verschmelzung von Hunderten dieser synaptischen Vesikel mit der präsynaptischen Zellmembran an deren sogenannten aktiven Zone sowie der endocytotischen Wiederaufnahme derselben Membranabschnitte (Recycling der Vesikelmembran samt deren Proteinen!) lassen sich in allen Stadien durch Schnellgefrieremethoden und anschließende Elektronenmikroskopie sichtbar machen. Doch durch welchen molekularen Mechanismus der intrazelluläre Konzentrationsanstieg von Ca^{2+} -Ionen das "Andocken" der Vesikel an der aktiven Zone verursacht, das ist nicht restlos geklärt. Reichert schreibt in seinem Lehrbuch von 1990 hierzu:

²⁰Alberts et al., 1990, S. 1296f.

²¹Quantitative Angaben von Alberts et al., 1990, S. 1297f.

²²Siehe Reichert, 1990, S. 100.

²³Siehe Alberts et al., 1990, S. 1297ff.

"Es konnte bisher noch nicht gezeigt werden, ob die Vesikelverschmelzung direkt durch die Ca^{2+} -Ionen hervorgerufen wird oder ob Ca^{2+} über ein oder mehrere intermediäre Ca^{2+} -bindende Proteine wie z. B. das Calmodulin wirkt. Ein Ca^{2+} /Calmodulin-Komplex könnte über das Phosphoprotein Synapsin I, das spezifisch und in relativ hoher Konzentration auf der zytoplasmatischen Seite von synaptischen Vesikeln vorkommt, zur Adhäsion und schließlich zur Fusion der Vesikelmembran mit der Zellmembran führen."²⁴

Damit das Axonende rasch für die Übertragung eines nachfolgenden Signals bereit ist, muß die durch die transiente Öffnung der spannungsgesteuerten Ca^{2+} -Kanäle erhöhte intrazelluläre Konzentration an freien Ca^{2+} -Ionen möglichst schnell wieder heruntergeregelt werden. Daran arbeiten mehrere Mechanismen gleichzeitig. So wird Ca^{2+} von Ca^{2+} -bindenden Proteinen weggefangen, in Mitochondrien und Ca^{2+} -sequestrierende Vesikel aufgenommen sowie durch Ca^{2+} -Pumpen in der Plasmamembran (es ist sowohl eine ATP-getriebene Ca^{2+} -Pumpe als auch ein Na^+ - Ca^{2+} -Antiport bekannt) aus der Zelle geschafft.²⁵

Die Vesikel-Hypothese der Transmitterfreisetzung existiert, seit gewisse heute klassisch zu nennende Arbeiten aus der ersten Hälfte der 1950er Jahre sie nahe legten. Zum einen nahmen die Elektronenmikroskopiker die Synapse in ihr damals neues Visier. Sowohl Palade und Palay (1954) als auch de Robertis und Bennett (1955) konnten die zahlreichen synaptischen Vesikel in der präsynaptischen Nervenendigung sichtbar machen, wohingegen die Postsynapse davon frei gefunden wurde. Zum anderen hatte Sir Bernard Katz (*Leipzig 1911; promoviert ebenda 1934; Professor am University College in London; Nobelpreis 1970)²⁶, auch einer der ganz großen Namen in der Neurophysiologie des 20. Jahrhunderts, schon 1952 zusammen mit P. Fatt durch intrazelluläre Ableitung von einer Muskelzelle des Froschs nahe bei der Endplatte die sogenannten synaptischen Miniaturpotentiale registriert. Das sind kleine Depolarisierungen der postsynaptischen Membran von etwa 1mV (weit unterschwellig!), die sich zufällig, im Mittel etwa einmal pro Sekunde ereignen. Und

²⁴Reichert, 1990, S. 105.

²⁵Siehe Alberts et al., 1990, S. 1298 sowie S. 363.

²⁶Angaben von Asimov, 1973, S. 591.

dies bei Abwesenheit präsynaptischer Aktionspotentiale. Größere Depolarisierungen der postsynaptischen Membran (bei Nervenreizung) konnten als ganzzahlige Vielfache des quantenhaften Miniaturpotentials dargestellt werden. Nichts lag näher, als das Auftreten eines postsynaptischen Miniaturpotentials mit der präsynaptischen Freisetzung des Transmitterquantums einer einzigen Vesikel zu assoziieren und daraus die allgemeine Vorstellung von der quantenhaften Natur der Transmitterfreisetzung abzuleiten. So schrieb Eccles 1959 in dem Aufsatz "The development of ideas on the synapse":

"In fact there is now a remarkable agreement between the requirements of the neurophysiologists and the structures described by the electronmicroscopists."²⁷

Diese Dinge sind heute natürlich immer noch richtig. Jüngere Arbeiten deuten jedoch darauf hin, daß auch im Cytoplasma von präsynaptischen Nervenendigungen (außerhalb der synaptischen Vesikel) eine gewisse Menge von Transmittersubstanz frei vorkommen kann und (ebenfalls bei Abwesenheit von Nervenimpulsen) in hoher Rate ständig molekular freigesetzt wird.²⁸ Florey schreibt hierzu in dem Artikel "Synaptic and nonsynaptic transmission: A historical perspective" von 1984:

"According to the data provided for spontaneous 'molecular' release of acetylcholine from motor endplates, this form of release is about 100 times greater than the spontaneous quantal release. An amount equivalent to the total acetylcholine content of the terminals is released within 20 min (frog) and 1 hr (rat), even in the absence of nerve impulses. It is not at all certain whether this resting release occurs at the actual presynaptic membrane or at the 'nonsynaptic' membrane of the terminal."²⁹

Bei diesem "nonquantal resting release" könnte es sich sozusagen um ein synaptisches Grundrauschen ohne Informationsgehalt handeln. In dem Sinne von Iwasaki und Florey, die 1969 berichteten, daß bei postsynaptisch-intrazellulärer Ableitung einer GABA-ergen³⁰ Transmission ein zunächst als elektronisch-apparativ vermutetes Grundrauschen sich durch Gabe von Picrotoxin (einem GABA-Antagonisten) beheben ließ:

"In the light of all the results obtained in our investigation we conclude that this nonelectronic noise is in fact due to the spontaneous release of transmitter from inhibitory nerve terminals and represents,

²⁷Eccles, 1959, p. 57.

²⁸Siehe Mitchell & Silver, 1963; Iwasaki & Florey, 1969; Katz & Miledi, 1977; Vyskocil & Illés, 1978; Miledi et al., 1982.

²⁹Florey, 1984, p. 420.

³⁰g-Aminobuttersäure (GABA) als Transmitter wird im weiteren noch genauer besprochen.

therefore, synaptic noise which is composed of very frequent, nearly imperceptible miniature potentials.³¹

Was es mit dem "nonquantal release" auf sich hat, darüber scheint man sich auch 'heute' noch nicht vollkommen im klaren zu sein. In seinem Übersichtsartikel von 1984 spricht Florey von der Möglichkeit einer funktionellen Bedeutung:

"Certainly, the steady release of transmitter substances from nerve terminals (and possibly from other cell regions), must be of functional importance. It must also play an important role in overall metabolism. Spontaneous transmitter release may well be regulated (by transmitter substances!) and if so, it constitutes an important role in cellular communication. In this sense, the released substance would still be a transmitter."³²

Nun wieder zu den Grundlagen des heutigen Wissens. Ist ein elektrisches Signal in Form eines in der Präsynapse eintreffenden Aktionspotentials (oder einer Salve von solchen) in ein chemisches Signal in Form einer bestimmten Menge freigesetzten Botenstoffs (Neurotransmitters) umgewandelt, so überbrückt dieser Transmitter den synaptischen Spalt durch Diffusion. Dies ist auch im Sinne eines möglichst schnellen Signaltransfers durchaus praktikabel, da bei einem engen synaptischen Kontakt zweier Zellen die zu überwindende extrazelluläre Distanz nur 20 bis 30 nm beträgt.³³ Am 'Ziel' der Diffusion angekommen, trifft der Transmitter auf die Membran der postsynaptischen Zelle. Diese ist das "Empfängerelement einer chemischen Synapse"³⁴ und "verhält sich wie ein Wandler, der chemische Signale in der Form von Neurotransmittern wieder in ein elektrisches Signal umwandelt"^{35,36} Für die Signalwandlung verantwortlich sind die sogenannten Rezeptoren. Das sind hochspezifische Transmembranproteine, an welche bestimmte Transmittersubstanzen selektiv (Schlüssel-Schloß-Prinzip) und mit hoher Affinität binden. Durch die Bindung eines Transmittermoleküls erfährt das rezeptive Proteinmolekül eine allosterische Konformationsumwandlung. (Genaugenommen müßte man sagen, daß sich das Rezeptormolekül nun von seinen - aufgrund seiner Aminosäuresequenz möglichen - Konformationen, zwischen denen es so oder so ständig wechselt, mit höherer Wahrscheinlichkeit in einer anderen befindet, als ohne Wechselwirkung mit dem Transmittermolekül.) Und durch diese Konformationsumwandlung wird in der postsynaptischen Zelle ein Effekt ausgelöst. Trotz der Vielfalt der vorkommenden Rezeptoren und Transmitter "scheinen bei allen bisher untersuchten chemischen Synapsen nur zwei grundsätzliche

³¹Iwasaki & Florey, 1969, p. 680.

³²Florey, 1984, p. 420.

³³Quantitative Angabe von Shepherd, 1994, p. 124.

³⁴Reichert, 1990, S. 105.

³⁵Alberts et al., 1990, S. 1299.

³⁶Die unbedingte Umwandlung in ein *elektrisches* Signal gilt strenggenommen nur an (den im folgen-den besprochenen) kanalgebundenen Rezeptoren.

postsynaptische Mechanismen durch die transiente Transmitter-Rezeptor-Bindung in Gang gesetzt zu werden. Je nach Rezeptortyp wird entweder eine rasche Änderung in der Ionenpermeabilität der postsynaptischen Membran oder eine Änderung in der biochemischen Aktivität der postsynaptischen Zelle (oder beides) ausgelöst.³⁷

Zuerst möchte ich auf die ligandengesteuerten Ionenkanäle, auch kanalgebundene Rezeptoren genannt, zu sprechen kommen. Solche Makromoleküle sind Ionenkanäle, die durch die Transmitterbindung vom geschlossenen in den geöffneten Zustand wechseln oder umgekehrt. In seinem offenen Zustand hat ein solcher Ionenkanal eine selektive Permeabilität für eine einzige oder mehrere Arten von Ionen. So ist der GABA-Rezeptor bei Kanalöffnung für kleine Anionen, hauptsächlich für Cl⁻ durchlässig. Der von allen ligandengesteuerten Kanälen am besten untersuchte nicotinsche Acetylcholinrezeptor³⁸ ist in offenem Zustand für alle kleinen Kationen (z. B. Na⁺, K⁺, Ca²⁺) gleich permeabel, für Anionen dagegen impermeabel. Angetrieben vom bestehenden elektrochemischen Gradienten über der Zellmembran, erlaubt der offene GABA-Rezeptorkanal hauptsächlich einen Einstrom von Chloridionen in die postsynaptische Zelle, was deren Membran hyperpolarisiert oder zumindest das bestehende Membranpotential (charakteristischer Weise -70 mV, innen gegen außen) stabilisiert. Dies bedeutet einen hemmenden Einfluß auf die postsynaptische Zelle. Der offene nicotinsche Acetylcholinrezeptorkanal ermöglicht dagegen in der Hauptsache einen Einstrom von Natriumionen in die postsynaptische Zelle, was deren Membran depolarisiert und einen erregenden Einfluß bedeutet. Typischerweise muß am Axonhügel eines (postsynaptischen) Neurons die Summe aller zu einem Zeitpunkt wirkenden depolarisierenden und hyperpolarisierenden Einflüsse (das können bei einem Motoneuron im Rückenmark Tausende von präsynaptischen Eingängen sein)³⁹ einen bestimmten Schwellenwert an Depolarisation überschreiten, damit hier ein Aktionspotential ausgelöst wird. Es handelt sich hier also um einen Mechanismus neuronaler Verrechnung.

Die Änderung des Öffnungszustandes von ligandengesteuerten Ionenkanälen nach Transmitterbindung und die 'Ermittlung' des postsynaptischen Summenpotentials sind relativ schnelle

³⁷Reichert, 1990, S. 106/108.

³⁸Für molekulare Details siehe z. B. Alberts et al., 1990, S. 375ff.

³⁹Siehe Alberts et al., 1990, S. 1308.

Vorgänge. Um zusätzlich eine hohe Trennschärfe bei der Wandlung nacheinander an der postsynaptischen Membran eintreffender chemischer Signale zu erreichen, muß die nach einem Nervenimpuls präsynaptisch freigesetzte Transmittersubstanz möglichst schnell wieder aus dem synaptischen Spalt entfernt werden. Dies geschieht in allen Fällen natürlich passiv durch Diffusion. Zur Beschleunigung des Vorgangs sind in vielen Fällen aktive Transportmechanismen bekannt, durch die Transmitter wieder in die präsynaptische Nervenendigung oder von umgebenden Gliazellen aufgenommen wird. Enzymatischer Abbau des Transmitters wird vor allem bei Acetylcholin angewandt. Das von der postsynaptischen Zelle in den synaptischen Spalt sezernierte Enzym Acetylcholinesterase hat eine hohe Wechselzahl. Ein Enzymmolekül kann pro Sekunde 10 000 Moleküle Acetylcholin zu Acetat und Cholin hydrolysieren und damit inaktivieren. Die aktiven Mechanismen zur möglichst schnellen Wiederentfernung von Transmitter aus dem synaptischen Spalt sind in ihrer Funktion *den* Mechanismen analog, welche die nach Reizung erhöhte Ca^{2+} -Konzentration im Cytosol der präsynaptischen Endigung wieder reduzieren.

Es sind nur wenige (relativ niedermolekulare) Transmittersubstanzen, die auf kanalgebundene Rezeptoren wirken und schnelle chemisch-synaptische Transmission vermitteln. Alberts et al., in ihrem umfangreichen Lehrbuch "Molekularbiologie der Zelle", nennen Acetylcholin, Glutamat, Aspartat, ATP als erregende und g-Aminobuttersäure (GABA), Glycin als hemmende Transmitter.⁴⁰

Es wird allgemein Ernst Florey (*1927) zugeschrieben,⁴¹ die ersten Hinweise auf GABA als inhibitorischen Transmitter gefunden zu haben.⁴² Florey erkannte in seinen Arbeiten von 1954 die hemmende Wirkung von Säugetier-ZNS-Extrakten sowohl auf die Spontanmotilität des Darmes als auch auf die Impulsfrequenz der Streckrezeptorneurone beim Flußkrebs. Er bezeichnete die inhibitorische Substanz der Extrakte als Faktor I, dessen Identität mit GABA später nachgewiesen werden konnte. Daß GABA überhaupt im Säugerhirn vorkommt, war seit 1950 bekannt gewesen.⁴³ Mit GABA wurde nach den bis dahin bekannten Transmittersubstanzen Acetylcholin und Adrenalin bzw. Noradrenalin sowohl die erste Transmittersubstanz mit inhibitorischer Wirkung als auch die erste Aminosäure mit Transmitterfunktion entdeckt.⁴⁴

⁴⁰Siehe Alberts et al., 1990, S. 1305.

⁴¹Siehe z. B. Kuffler & Nicholls, 1977, p. 223 f. und Hucho, 1982, S. 195.

⁴²Siehe Florey, 1953, 1954a, 1954b.

⁴³Siehe Awapara et al., 1950.

⁴⁴Zur frühen GABA-Forschung siehe auch Florey & McLennan, 1955a, 1955b; Bazemore, Elliott & Florey, 1956, 1957.

Da die gleichen wenigen Neurotransmitter, welche schnelle chemisch-synaptische Transmission vermitteln, in ganz verschiedenen Tiergruppen wie Mollusken, Crustaceen, Insekten, Säugetieren gefunden werden, geht man davon aus, daß diese Transmissionsysteme in der Evolution sehr früh entstanden sind.

Der präsynaptisch freigesetzte Transmitter kann bei Erreichen der postsynaptischen Membran nicht nur auf ligandengesteuerte Ionenkanäle sondern auch auf nichtkanalgebundene Rezeptoren treffen. Hierbei führt die Transmitter-Rezeptor-Bindung zur intrazellulären Mobilisierung von sogenannten 'second messengers' (zweiten Boten) wie cAMP, Diacylglycerin, Inositoltriphosphat oder Calciumionen, die mehrschrittige und oft lange Reaktionskaskaden (z. B. Phosphorylierungsketten) auslösen.⁴⁵ Am Ende von solchen Reaktionsketten kann die Modifikation eines transmembranen Ionenkanalproteins, die Änderung dessen Öffnungszustandes und somit ein elektrischer Effekt in der postsynaptischen Zelle stehen. "Es können aber auch andere Prozesse durch die biochemischen Reaktionskaskaden ausgelöst werden, möglicherweise sogar solche, die in die Regulation der Genaktivität eingreifen. Diese signalverstärkenden Reaktionsketten sind komplex. Sie können ihrerseits selbst an mehreren Stellen regulatorisch beeinflusst werden, und ihr molekularer Ablauf kann in verschiedenen Neuronen abgewandelt werden. Charakteristisch für Synapsen, an denen diese Art der Signalübertragung stattfindet, ist eine langsamere Anschaltkinetik und eine längere Wirkzeit der postsynaptischen Prozesse (Zeitbereich von Sekunden, Minuten oder länger)."⁴⁶

Die bei Bindung eines Transmitters an einen nichtkanalgebundenen Rezeptor ausgelösten postsynaptischen Effekte sind von intrazellulären Wirkungen von Hormonen nicht zu unterscheiden. Substanzen wie zum Beispiel Adrenalin und Noradrenalin oder auch Neuropeptide wie Vasopressin, Corticotropin, Gastrin, Cholecystokinin und Somatostatin waren als Hormone bekannt, bevor sie als Neurotransmitter entdeckt wurden. "Es ist nicht sehr verwunderlich, daß solche Peptide, die als hormonelle Botenstoffe über weite Distanzen wirken können, auch als Neurotransmitter zur gerichteten synaptischen Signalübertragung über kurze Distanzen eingesetzt werden. Es gibt auch kontinuierliche Übergänge zwischen der Wirkung eines neuroaktiven Peptids als Hormon oder als Transmitter. In solchen intermediären Fällen, die sich einer genauen Definition entziehen, spricht man oft von *neuromodulatorischer* Wirkung."⁴⁷

⁴⁵Für weitere Einzelheiten siehe z. B. Reichert, 1990, S. 114ff.

⁴⁶Reichert, 1990, S. 114.

⁴⁷Reichert, 1990, S. 93f.

Schon lange unterscheidet man begrifflich im strengen Sinne nicht mehr zwischen erregenden und hemmenden Transmittersubstanzen. Für den postsynaptischen Effekt eines Transmitters ist der Rezeptor, auf den er trifft, entscheidend. Pro Transmitter kennt man oft mehrere Typen und Subtypen von Rezeptoren, die sich pharmakologisch durch ihre spezifischen Agonisten und Antagonisten unterscheiden lassen. Und, wie ein Blick in die aktuellen Fachzeitschriften zeigt, es werden ständig neue Rezeptoren entdeckt. Für den klassischen Transmitter Acetylcholin unterscheidet man mittlerweile nicht mehr nur zwischen durch Muscarin aktivierbaren (nicht-kanalgebundenen) und durch Nicotin aktivierbaren (kanalgebundenen) Rezeptoren. Bei den m-Acetylcholinrezeptoren sind bereits fünf Populationen differenzierbar (Bezeichnung mit M_1 , M_2 , M_3 , ...). Und bei den n-Acetylcholinrezeptoren sind zwei Gruppen bekannt: einerseits die durch Hexamethonium optimal blockierbaren der postganglionären Ganglienzellen und andererseits die durch das südamerikanische Pfeilgift Curare und das Schlangengift α -Bungarotoxin blockierbaren der Skelettmuskelzellen an der motorischen Endplatte.⁴⁸ Reichert gibt in seinem Lehrbuch das Beispiel eines histaminergen Neurons der Meeresschnecke *Aplysia* sp., welches mit seinem einen Transmitter in sechs verschiedenen Neuronen jeweils verschiedene postsynaptische Potentiale auslöst, sowohl was deren Vorzeichen als auch zeitlichen Verlauf angeht. Histamin bewirkt in diesem Fall bei den postsynaptischen Neuronen die folgenden Ionenströme, einzeln oder in Kombination: Na^+ -Einstrom, K^+ -Einstrom, K^+ -Ausstrom, Cl^- -Einstrom.⁴⁹

Eine weitere Komplexitätssteigerung der chemisch-synaptischen Transmission ergibt sich dadurch, daß ein Neuron nicht nur *einen* Transmitter, sondern eben auch mehrere gleichzeitig in sogenannter Co-Transmission auf dieselbe postsynaptische Zelle freisetzen kann. Häufig wird ein niedermolekularer (auf kanalgebundene Rezeptoren wirkender) Transmitter gemeinsam mit einem Neuropeptid freigesetzt: zum Beispiel Serotonin (= 5-Hydroxytryptamin) mit Substanz P, Noradrenalin mit Somatostatin oder Dopamin mit Cholecystokinin.⁵⁰ Dadurch entstehen postsynaptische Potentiale, die sich aus einer schnellen und einer langsamen zeitlichen Komponente zusammensetzen.

⁴⁸Siehe Fuhrmann, 1994, S. 164.

⁴⁹Siehe Reichert, 1990, S. 107.

⁵⁰Siehe Florey, 1984, p. 421.

1935 äußerte der Nobelpreisträger des folgenden Jahres Sir Henry Hallett Dale (*1875 in London, †1968 in Cambridge)⁵¹ in seiner Walter-Ernest-Dixon-Memorial-Lecture den folgenden Gedanken:

" ... the phenomena of regeneration appear to indicate that the nature of the chemical function, whether cholinergic or adrenergic, is characteristic for each particular neurone, and unchangeable. When we are dealing with two different endings of the same sensory neurone, the one peripheral and concerned with vasodilatation and the other at a central synapse, can we suppose that the discovery and identification of a chemical transmitter of axon-reflex vasodilatation would furnish a hint as to the nature of the transmission process at a central synapse? The possibility has at least some value as a stimulus to further experiment."⁵²

Was Dale eigentlich recht vorsichtig formulierte, wurde als "Dale's Principle" bekannt: Von der Stoffwechseleinheit eines Neurons ausgehend, meinte man annehmen zu können, daß ein Neuron an allen seinen präsynaptischen Endigungen denselben Transmitter verwendet. In Zeiten bekannt gewordener Co-Transmission kann man das Dale-Prinzip erweitern, wie es Reichert (ebenso mit vorsichtiger Formulierung) 1990 tut:

"Welche Kombination von Neurotransmittern ein Neuron auch immer benützt, es scheint die gleiche Kombination an allen seinen Synapsen freizusetzen."⁵³

Man weiß heute jedoch, daß nicht nur das Axonende eines Neurons präsynaptisch agieren kann, sondern daß auch Stellen des Dendritenbäumchens als Präsynapsen Kontakte zu Dendrit oder Axon eines anderen Neurons ausbilden können.⁵⁴

Die Forschung der Zukunft wird wohl erst noch zeigen müssen, wie es um das Dale-Prinzip wirklich bestellt ist.

Zum Schluß dieses Kapitels noch ein Gedanke zum Vergleich von chemischer und elektrischer Synapse. Wenn auch die chemische Synapse in ihrer Komplexität und ihrer Beeinflußbarkeit aller Teilschritte des Übertragungsprozesses höhere Leistungen von Nervensystemen überhaupt erst ermöglicht, so ist doch selbst an schnellen chemischen Synapsen die (durch Sekretion und Diffusion

⁵¹Daten von Asimov, 1973, S. 455.

⁵²Dale, 1935, p. 329.

⁵³Reichert, 1990, S. 90.

⁵⁴Siehe z. B. Shepherd, 1994, p. 125ff.

des Transmitters bedingte) zeitliche Verzögerung des Signals nicht vernachlässigbar klein. "Die synaptische Verspätung, von der Spitze des präsynaptischen zur Spitze des postsynaptischen Aktionspotentials gemessen, beträgt eine Millisekunde oder weniger."⁵⁵ Dem stehen die von Furshpan und Potter an der elektrischen Synapse (beim Flußkrebs) gemessenen 0.1 ms gegenüber.⁵⁶ Es ist plausibel, daß die Evolution - mit ihren gängigerweise angenommenen Mechanismen - bei solchen neuronalen Schaltungen auf elektrische Synapsen hin selektioniert hat, wo es auf schnellstmöglichen Signaltransfer ankommt. Dies ist vor allem bei Fluchtreflexen (wie im Beispiel der Erstentdeckung am Flußkrebs) der Fall. Hier können die genannten Zeitunterschiede über Leben oder Tod eines Individuums entscheiden.

Atropin in Frühzeit, Antike und Mittelalter

Es ist interessant, daß in dem griechischen Wortstamm 'tox-' die Bedeutungen von Bogen und Pfeil auf der einen Seite und Gift auf der anderen Seite vereint sind. Diese enge Verbindung scheint seit menschlichen Urzeiten zu bestehen. So wurden Extrakte der in lichten Laubwäldern unserer gemäßigten Breiten bevorzugt auf Kalkböden vorkommenden Tollkirsche, *Atropa belladonna* L., schon in der europäischen Steinzeit (vor 10 000 bis 20 000 Jahren) als Pfeilgift für die Jagd verwendet.⁵⁷

Von dieser zur Familie der Solanaceae (Nachtschattengewächse) gehörenden Pflanze sind alle Teile sehr stark giftig, da sie neben anderen Alkaloiden⁵⁸ das Atropin enthalten. (Auch unsere Kartoffel, *Solanum tuberosum* L., ist ein Nachtschattengewächs. Außer den gerne verzehrten reifen (!) Knollen sind alle Pflanzenteile - selbst die Keimlinge der Knollen - stark giftig, da sie Solanin und

⁵⁵Alberts et al., 1990, S. 1304.

⁵⁶Siehe Furshpan & Potter, 1959, p. 323.

⁵⁷Siehe Habermehl, 1985, S. 75.

⁵⁸"Alkaloide sind im Pflanzenreich sehr weit verbreitet. Gehäuft treten sie in folgenden Familien auf: Apocynaceae, Berberidaceae, Fabaceae, Liliaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae, Solanaceae. Alkaloide sind meist basisch reagierende Verbindungen, in denen Stickstoff heterocyclisch gebunden ist. Aufgrund ihrer chemischen Konstitution lassen sie sich in Gruppen einteilen: Chinolizidin-Alkaloide, Indol-A., Pyridin/Piperidin-A., Pyrrolizidin-A., Steroid-A., Terpen-A., Tropan-A. Chemisch nah verwandte Alkaloide verhalten sich jedoch keineswegs immer gleichartig, sondern können in ihrem Wirkungscharakter sehr differieren. [...] Gemeinsam ist den Alkaloiden, daß sie als freie Basen lipoidlöslich sind und von den Schleimhäuten aus gut, teilweise auch durch die unverletzte Haut resorbiert werden. [...]" (Roth et al., 1984, S. IV-3-A/10.)

verwandte Alkaloide enthalten. Von Todesfällen nach dem Genuß grüner Kartoffelteile wird durchaus berichtet.)⁵⁹ Atropin ist der bekannteste Antagonist des Acetylcholins an dessen muscarinischem Rezeptor. Es führt also bei ausreichender Dosis zu einer vollkommenen Blockade der Wirkung des parasympathischen Nervensystems. Bereits 3 bis 4 der kirschgroßen, schwarzen, glänzenden, süß und angenehm schmeckenden Beeren können für Kinder tödlich sein, wie Roth et al. in ihrem ausführlichen botanisch-toxikologischen Opus von 1984 angeben.⁶⁰

Der Schwede Carl von Linné (1707-1778)⁶¹, Begründer der binären Nomenklatur, zeigte seine altklassische Bildung bei der Benennung der Tollkirsche. Den Gattungsnamen 'Atropa' wählte er nach Atropos, einer der drei Parzen (Schicksalsgöttinnen) in der griechisch-antiken Mythologie. Neben Klotho, der Spinnerin des Lebensfadens, und Lachesis, die den Lebensfaden zuteilte, war Atropos diejenige Göttin, die den Lebensfaden zerschneidet.⁶² Auf den Artnamen 'belladonna' (das heißt 'schöne Frau') kam Linné durch die ihm bekannte Atropin-Schminke besonders von italienischen Frauen in Antike und Mittelalter. Um eine gewisse Wirkung auf das männliche Geschlecht zu erzielen, wollten sich die Frauen mit möglichst weiten Pupillen präsentieren. Das hierzu verwendete Kosmetikum waren atropinhaltige Augentropfen. Der kosmetische Eingriff erfolgte hierbei - damals natürlich noch unbekannter Weise - direkt im synaptischen Spalt. Das Atropin blockiert die Transmission des Parasympathikus auf den Musculus sphincter pupillae. Dadurch setzt sich dessen Gegenspieler, der sympathisch innervierte M. dilatator pupillae durch, und es kommt zu einer maximalen Weitstellung der Pupille.^{63 64 65} Gleichzeitig wird durch das Atropin (unter anderem) aber auch der Tonus des M. ciliaris gesenkt. Deswegen kommt es mit der Pupillenerweiterung gleichzeitig zu Akkomodations- und anderen nicht ungefährlichen Störungen am

⁵⁹Siehe Roth et al., 1984, S. IV-1-S/42f.

⁶⁰Siehe Habermehl, 1985, S. 74 und Roth et al., 1984, S. IV-1-A/59.

⁶¹Linné war noch kein Evolutionist! "Er vertrat vielmehr die Auffassung, daß alle Arten von Anfang an einzeln geschaffen waren und daß seit dieser Schöpfung keine neuen Arten entstanden und keine ausgestorben sind." (Asimov, 1973, S. 140.)

⁶²Siehe Frohne & Pfänder, 1983, S. 203 und Fuhrmann, 1994, S. 165.

⁶³Siehe Silbernagl & Despopoulos, 1991, S. 52f. und Kuschinsky, Lüllmann & Mohr, 1993, S. 70/79.

⁶⁴Der mydriatische (pupillenerweiternde) Effekt von Atropin (und seinen nebenwirkungsärmeren Derivaten aus der pharmazeutischen Branche) wird heute noch bei Augenuntersuchungen angewandt.

⁶⁵Die mydriatische Wirkung von Atropin nutzt man auch für einen Standardtest, um zu prüfen, ob es sich bei einer Vergiftung um eine Atropinvergiftung handelt. Da Atropin nämlich zu 50 % unverändert im Harn ausgeschieden wird, bringt man zum Test einfach einige Tropfen Urin oder Pflanzensaft in ein Kaninchenauge. (Siehe Frohne & Pfänder, 1983, S. 205.)

Auge.⁶⁶ ⁶⁷ Diese Nebenwirkungen schienen im Altertum akzeptabel und taten der erwünschten Hauptwirkung scheinbar keinen Abbruch.

Ein anderes kosmetisches Anwendungsgebiet von Atropin im alten Rom war die Veränderung der Hautfarbe. In Gegensatz zu unserem relativ neuen - in Zeiten des Ozonlochs schon wieder bedenklich gewordenen - Schönheitsideal von gebräunter Haut schien in der Vergangenheit meist eine edle Blässe erstrebenswert. Durch Einreiben⁶⁸ von Belladonna-Extrakten blockierte man (frau) den cholinerg-dilatierenden Einfluß auf die feinen Blutgefäße der Haut, was in dieser zu verminderter Durchblutung und somit zu dem gewünschten blassen Teint führte.

Bei ausreichendem⁶⁹ Belladonna-Genuß kommt es durch die dann auch einsetzenden zentralerregenden Wirkungen (sowohl des Atropins wie der verwandten Alkaloide) zum sogenannten atropinischen Delirium. Roth et al. (1984) nennen die folgende beeindruckende Liste von Vergiftungserscheinungen, die sich innerhalb einer viertel Stunde einstellen und aus denen (nach einem möglichen Koma) entweder Besserung oder der Tod durch zentrale Atemlähmung erfolgt:

"Psychomotorische Unruhe und allgemeine Erregung, nicht selten auch in erotischer Hinsicht, Rededrang, starke Euphorie (Heiterkeit, Lachlust), aber auch Weinkrämpfe, starker Bewegungsdrang, u. a. Tanzlust, Intensionsstörungen, manierierte stereotype Bewegungen, choreatische Zustände, Ataxie, Ideenflucht, Umnebelungsgefühl, Irrreden, Schreien, Halluzinationen der verschiedensten Art; Zunahme des Erregungszustandes bis zu Anfällen von Tobsucht, Wut, Raserei, mit völliger Verknennung der Umgebung (wie bei manischer Psychose),

⁶⁶Siehe Kuschinsky et al., 1993, S. 79.

⁶⁷Sämtliche Wirkungen von lokal am Auge appliziertem Atropin halten 7 bis 10 Tage an, "obwohl der Blutspiegel bereits verschwindend niedrig ist (Eliminationshalbwertszeit aus dem Blut ca. 2,5 Stunden). Die lange lokale Wirkdauer ist folgendermaßen zu erklären: Da Atropin ein kompetitiver Antagonist ist, kann die mittlere Lebensdauer des Atropin-Rezeptor-Komplexes nicht lang sein (höchstens im Minutenbereich). Eine Analyse dieser Situation mittels radioaktiv markierter Verbindungen zeigt, daß in der Tat die Dissoziation vom Rezeptor schnell vonstatten geht, aber die Wahrscheinlichkeit der Reassoziaton an die Rezeptoren viel höher ist als die der Abdiffusion. Je länger die Diffusionswege bis zu den Blutkapillaren, um so länger wirkt Atropin, weil es aufgrund der hohen Affinität immer wieder neu an die Rezeptoren gebunden wird." (Kuschinsky et al., 1993, S. 80f.) Um nach medizinischer Anwendung am Auge keine so langen Nachwirkungen wie bei Atropin zu haben, hat die pharmazeutische Industrie Substanzen entwickelt, welche schneller abdiffundieren: Homatropin, Cyclopentolat und Tropicamid. Letzteres erweitert die Pupillen nur noch für ca. 6 Stunden. (Siehe Kuschinsky et al., 1993, S. 81)

⁶⁸Im Gegensatz z. B. zu Curare ist bei Atropin auch eine Giftaufnahme durch die unverletzte Haut möglich.

⁶⁹Ausreichend ist schon sehr wenig, da bereits eine Dosis von 50 mg Atropin für einen Erwachsenen lebensgefährlich sein kann. (Quantitative Angabe von Frohne & Pfänder, 1983, S. 204.)

ferner Zuckungen oder allgemeine klonische (epileptiforme) Krämpfe. Außerdem Schwindel, Übelkeit, aber nur selten und dann meist initiales, bei reiner Atropinvergiftung stets fehlendes Erbrechen, starke Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, heftiges Herzklopfen, Klopfen der Pulse, insbesondere auffälliges Pulsieren der Carotiden, Tachykardie (bis 160 pro Min.), Blutdrucksteigerung, bei hartem und steilem Puls; maximale Erweiterung und Starre der Pupillen, dadurch bedingt Blendungsgefühl und Lichtscheu, glanzvolle Augen, langanhaltende Sehstörungen (undeutliches Sehen in der Nähe, Diplopie, Mikropie, Chromopie), in schweren Fällen völlige Aufhebung des Sehvermögens; Sprachstörungen bis zum Sprechvermögen; scharlachrote, trockene und heiße Haut, stark erhöhte Körpertemperatur, Trockenheit in Mund, Schlund und Kehlkopf (Aphonie), Durst, dabei Wasserscheu wegen vorhandener Schluckstörungen.⁷⁰

Die Pflanze, deren Genuß solche Zustände im Menschen hervorrufen kann, hat von alters her im Volksmund diese Namen bekommen: Rasewurz, Wutbeere, Schafsbinde, Teufelsbinde, Tollkirsche.

Curare im Entdeckungs- und Kolonisationszeitalter

1519, im Jahr der ersten Weltumsegelung durch Magellan, soll es aus europäischer Sicht auch den ersten Curaretoten gegeben haben. Einer der beteiligten Matrosen soll bei einem Landgang in Patagonien von einem Giftpfeil getroffen worden sein.⁷¹ Im weiteren Verlauf des 16. Jahrhunderts bekamen dann vor allem die sich des südamerikanischen Halbkontinents bemächtigenden Konquistadoren das Pfeilgift der Eingeborenen am eigenen Leib zu spüren. Angst und Schrecken der Europäer waren groß. Führte doch die kleinste von einem Giftpfeil verursachte Wunde in kürzester Zeit zum Tod. "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."⁷²

⁷⁰Roth et al., 1984, S. IV-1-A/59.

⁷¹Siehe Karrer, 1967, S. 391 und Frey & Fischer, 1967, S. 399.

⁷²Karrer, 1967, S. 391.

Sir Walter Raleigh (1554-1618) bildet da keine Ausnahme. Diese schillernde Persönlichkeit wird in der Encyclopædia Britannica⁷³ mit den Attributen "an English soldier, seaman, courtier, writer, explorer, favourite of Queen Elisabeth I" und "an early English colonizer in America" charakterisiert. Als Kolonisator konnte sich Raleigh sowohl Nord- als auch Südamerika sehr gut als englisches Territorium vorstellen. Gegenüber den dort schon etablierten Spaniern vertrat er eine aggressive Politik.

1595 leitete Raleigh eine Expedition nach Guyana. Alle Schätze des Landes und ihre mögliche Ausbeutung im Blick, war er vor allem auf der Suche nach Eldorado, jener sagenumwobenen Stadt aus Gold im Innern Südamerikas. Den Orinoco aufwärts segelnd, drang er wagemutig in das spanische Kolonialimperium ein. Diese Reise, auf der Raleigh zwar nicht Eldorado fand, aber von der er als erster⁷⁴ Curareproben nach Europa mitbrachte, ist in seinem Expeditionsbericht "The discoverie of the large, rich, and bevvtifvl empyre of Guiana" von 1596 dokumentiert. Es ist ein Vergnügen, diesen wunderschönen Druck (wenn auch nur als Reproduktion) in den Händen zu halten. Den im folgenden wiedergegebenen Abschnitt, in dessen Verlauf Raleigh auf die Giftpfeile, den (übertrieben) qualvollen Curaretod und vermeintliche kurative Mittel (die den Indianern zwar bekannt seien; die diese aber selbst unter spanischer Folter noch nicht preisgegeben hätten) zu sprechen kommt, beginnt er mit der Beschreibung von vier Indianervölkern.

"The first were the *Sayma*, the next *Assawai*, the third and greatest the *Wikirs*, by whom *Pedro Hernandez de Serpa* before mentioned was ouerthrowen, as he passed with three hundred horse from *Cumana* towards *Orenoque*, in his enterprize of *Guiana*, the fourth are called *Aroras*, and are as blacke as *Negros*, but haue smooth haire, and these are very valiant, or rather desperate people, and haue the most strong poison on their arrowes, of which poison I will speake somewhat being a digression not vnecessary.

There was nothing whereof I was more curious, than to finde out the true remedies of these poisoned arrowes, for besides the mortalitie of the wound they make, the partie shot indureth the most insufferable torment in the world, and abideth a most vglie and lamentable death, sometimes dying starke mad, sometimes their bowels breaking out of their bellies, and are presently discolored, as blacke as pitch, and so vnfaury, as no man can endure to cure, or to attend them: And it is more

⁷³15th edition, 1974, vol. 15, p. 497ff.

⁷⁴Zuschreibung von Claude Bernard, 1857, p. 241.

strange to know, that in all this time there was neuer Spaniard, either by gift or torment that could attaine to the true knowledge of the cure, although they haue martyred and put to inuented torture I know not how many of them. But euery one of these Indians know it not, no not one among thousands, but their southsaiers and priests, who do conceale it, and onely teach it but from the father to the sonne.

Those medicines which are vulgar, and serue for the ordinarie poison, are made of the iuice of a roote called *Jupara*: the same also quenchemarvellously the heate of burning feauers, and healeth inward wounds, and broken veines, that bleed within the body. But I was more beholding to the *Guianians* than any other, for *Anthonio de Berreo* told me that he could neuer attaine to the knowledge therof, & yet they taught me the best way of healing as wel therof, as of al other poisons. Some of the Spaniards haue been cured in ordinary wounds, of the common poisoned arrowes with the iuice of garlike: but this is a generall rule for all men that shall heerafter trauell the Indies where poisoned arrowes are vsed, that they must abstaine from drinke, for if they take any licor into their body, as they shall be maruellously prouoked therunto by drought, I say, if they drink before the wound be dressed, or soone vpon it, there is no way with them but present death."⁷⁵

Eindeutig ins Reich der Phantasie zu verweisen ist natürlich Raleighs Darstellung, wonach beim Curaretod die Eingeweide aus dem Bauch heraustreten und sich schwarz wie Pech verfärben ("their bowels breaking out of their bellies, and are presently discolored, as black as pitch"). Wenn Raleigh berichtet, erfolgreiche Behandlungen von Giftpfeilverletzungen habe es mit Knoblauchsaff ("the iuice of garlike") gegeben, dann scheint das ein Hinweis darauf zu sein, daß die Inhaltsstoffe des Knoblauchs schon um 1600 zum Allheilmittel verklärt wurden.

Was tut die heutige Medizin bei (selten vorkommender) Vergiftung oder therapeutischer Überdosierung mit Curare? Zunächst einmal: Was ist Curare überhaupt genau? Curare ist die zusammenfassende Bezeichnung für Pfeilgifte, die die Indianer des Amazonas- und Orinocogebietes vor allem aus den Rinden zahlreicher *Strychnos*-⁷⁶ und *Chondrodendron*-Arten herstellen. Besonders die *Strychnaceen* tragen vielsagende Namen wie *Strychnos toxifera*, *Strychnos lethalis* oder gar *Strychnos diabolii*. Die Curareherstellung ist bei Indianerstämmen verschiedener Regionen des riesigen Herkunftsgebietes sehr unterschiedlich. Traditionell unterscheidet man das in den Handel gelangte Curare nach Verpackungsart und Konsistenz der Masse. Roth et al. (1984) nennen diesbezüglich folgende Merkmale:

⁷⁵Raleigh, 1596, p. 58ff.

⁷⁶Die südamerikanischen *Strychnos*-Arten enthalten im Gegensatz zu den asiatischen kein Strychnin!

"Tubo-Curare: Pastenförmige oder harte, dunkle Masse. Im Handel in Bambusröhren mit Palmbblatt verschlossen.

Kalebassen-Curare: Sirupdicke Masse. In Flaschenkürbissen verpackt.

Topf-Curare: Trockenes, schwarzbraunes Extrakt. Verpackt in kleinen, mit Palmbblatt verbundenen Töpfchen."⁷⁷

Der Schweizer Chemiker Paul Karrer (1889-1971) und seine Zürcher Arbeitsgruppe leisteten wesentliche Beiträge zur Trennung und Strukturaufklärung der Curarealkaloide. Die Gruppe beschäftigte sich hauptsächlich mit K(C)alebassen-Curare. 1958 konnte die Struktur von dessen Leitalkaloid C-Toxiferin I aufgeklärt werden, und 1967 waren daraus schon über 50 verschiedene Alkaloide, sämtlich Indolverbindungen, isoliert.⁷⁸ Im Gegensatz zum Hauptwirkstoff von Tubo-Curare, dem bekannten d-Tubocurarin (einer Diisochinolin-Verbindung) haben einige Alkaloide des Calebassen-Curare eine noch deutlich höhere Toxizität. "Die minimale tödliche Dosis beträgt im Mäusetest bei verschiedenen Calebassencurarealkaloiden 3 µg bis 20 mg pro kg Tiergewicht. Die letale Dosis von 3 µg pro kg Tiergewicht bedeutet, daß man mit 1 g dieser Verbindungen ca. 100-300 Tonnen Mäuse tödlich vergiften könnte."⁷⁹

Qualitativ ist allen Curarealkaloiden gemeinsam, daß sie die Wirkung des Neurotransmitters Acetylcholin an dessen nicotinischen Rezeptoren der Skelettmuskulatur antagonisieren. Die Muskeln können von den sie innervierenden Nerven nicht mehr zur Kontraktion gebracht werden. Die verschiedenen Skelettmuskeln sind unterschiedlich empfindlich gegenüber dieser neuromuskulären Blockade. "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 Fingermuskulatur."⁸⁰ Sobald die Zwischenrippenmuskeln und das Zwerchfell gelähmt sind, erfolgt der Erstickungstod. Das Sterben durch Curare macht wegen der Bewegungsunfähigkeit nach außen hin keinen dramatischen Eindruck. Da die Curarealkaloide jedoch keinerlei Wirkung auf das

⁷⁷Roth et al., 1984, S. IV-3-C/26.

⁷⁸Dazu siehe z. B. Karrer, 1967 und Frey & Fischer, 1967.

⁷⁹Karrer, 1967, S. 395.

⁸⁰Frey & Fischer, 1967, S. 402.

Zentralnervensystem haben, geschieht das Ersticken bei vollem Bewußtsein! "Die sehr unangenehmen subjektiven Empfindungen, die sich aus dem Mißverhältnis von erhaltenem Bewußtsein und Unfähigkeit zu jeder motorischen Aktivität ergeben, sind von Wissenschaftlern, die sich in Selbstversuchen vollständig curarisieren ließen, beschrieben worden."⁸¹

Es ist heute gängige Praxis, sowohl definierte natürlich vorkommende Curarealkaloide als auch von der pharmazeutischen Industrie hergestellte Derivate vor einem chirurgischen Eingriff zusammen mit dem Narkosemittel zu injizieren. Einerseits können hiermit bei einer Operation möglicherweise störende Muskelkontraktionen verhindert werden, andererseits kann dadurch das Narkotikum niedriger dosiert werden.⁸² Tritt dabei eine (möglicherweise nur patientenspezifische) Überdosierung des Muskelrelaxans auf, so hat die moderne Medizin hauptsächlich zwei Gegenmaßnahmen zur Hand: Maschinelle Beatmung (Im südamerikanischen Freiland ist Mund-zu-Mund-Beatmung angezeigt!) und das Verabreichen von Acetylcholinesterasehemmern wie zum Beispiel Neostigmin.⁸³ Hemmt man das Enzym, welches Acetylcholin im synaptischen Spalt natürlicherweise abbaut, so steigt in diesem die Transmitterkonzentration. Und damit die Wahrscheinlichkeit, daß ein Acetylcholinmolekül ein 'Curaremolekül' aus der Rezeptorbindung verdrängen kann.

Bancrofts "natural history of Guiana" von 1769

Nach diesem Exkurs zu den heutigen Kenntnissen und Anwendungen von Curare will ich mich nun wieder dem historischen Gang der Dinge zuwenden. Die nächste ausführlich besprochene Station in der Geschichte der Curareforschung soll sein: das Jahr 1769, die Person Edward Bancroft (*1744 in Westfield, Mass.; †1821 in Margate, England)⁸⁴ und dessen Werk "An essay on the natural history of Guiana". Im Vergleich mit Raleigh ist Bancroft eine kaum minder interessante Figur.

⁸¹Kuschinsky et al., 1993, S. 293.

⁸²Dazu siehe Frey & Fischer, 1967.

⁸³Siehe Roth et al., 1984, S. IV-3-C/27

⁸⁴Diese sowie alle weiteren biographischen Details über Bancroft stammen von "The Encyclopedia Americana", international edition, 1975, vol. 3, p. 147 sowie von "The New Encyclopædia Britannica", 15th edition, 1985, vol. 1, p. 857.

In der Encyclopedia Americana wird er als "American scientist and secret agent" bezeichnet. Tatsächlich arbeitete er zwischen 1777 und 1783 während der Amerikanischen Revolution als Doppelspion vor allem für die Engländer aber auch für die Amerikaner und kassierte für die beiderseitigen Dienste. Schon früher hatte er begonnen, medizinisch und naturwissenschaftlich zu arbeiten. "Although he had no formal education, Bancroft assumed the title and style of "Doctor".⁸⁵ Um 1794 arbeitete und publizierte er auch chemisch über Textilfärbetechniken und permanente Farben. "He gained international fame as a chemist and was made a fellow of the Royal Society."⁸⁶

Was hier im Mittelpunkt stehen soll, ist Bancrofts naturwissenschaftliches Erstlingswerk, seine "natural history of Guiana". Bancroft hatte sich seit 1763 (mit ärztlicher Tätigkeit?) in Holländisch Guyana aufgehalten und publizierte dieses Werk 1769, als er nach London ging. Noch im selben Jahr erschien in Deutschland dessen Übersetzung als "Naturgeschichte von Guiana", aus der ich im weiteren Verlauf zitiere. Mit dieser "Naturgeschichte" in Form von vier umfangreichen Briefen an seinen "liebsten Bruder" erwies sich Bancroft vom medizinisch-naturwissenschaftlichen Niveau her als auf der Höhe seiner Zeit stehend. Neben vielen landeskundlichen, ethnographischen, botanischen und zoologischen Details stellte er ausführlich und fundiert die Herstellung und Verwendung von Curare dar. Sein Werk hatte in der Curareforschung der Folgezeit einen - wie man heute im Zusammenhang mit der Messung wissenschaftlicher Leistung sagt - außerordentlich hohen 'citation index'. Bancrofts naturkundliche Berichte waren für die europäischen Physiologen, die selbst in der Regel keine Exkursionen nach Südamerika machten, sondern das Curare eingeschifft erhielten, mindestens bis in die 1850er Jahre eine der wichtigsten Informationsquellen.⁸⁷ Und sie verbreiteten den Hauch des Exotischen und Geheimnisvollen, der auch ein Antrieb für naturwissenschaftliche Forschung sein kann.

Die Beschreibung der Pflanzen, die zur Curareherstellung verwendet werden, findet sich bei Bancroft im allgemein gehaltenen ersten Brief.

"Die **Nibbees** (wie sie sowohl von den Indianern, als den weißen Einwohnern genannt werden) sind gleichsam eine Art holziger Taue, von großer Länge und verschiedner Größe, von einem halben Zoll im Durchmesser bis zu achtzehn Zoll im Umfange, welche die Spanier **Bejucos** nennen. (Bejuco

⁸⁵The New Encyclopædia Britannica.

⁸⁶Ibidem.

⁸⁷Siehe z. B. Kölliker, 1856, S. 7, wo Bancrofts Naturgeschichte neben der Abhandlung von Fontana und der Dissertation von Emmer als Referenz genannt wird.

ist ohne Zweifel eben das im Spanischen, was die Franzosen in Amerika *Liane* nennen; ein Name, der alle diejenigen Pflanzen andeutet, die mit vielen Ranken oft auf eine unbeschreibliche Länge fortlaufen, und die Bäume dermaßen mit einander verflechten, daß das Fortkommen durch die Wälder deswegen oft fast unmöglich wird. Es kömmt in allen Reisebeschreibungen viel davon vor. [Anmerkung der Übersetzer]) Sie sind außerordentlich häufig in den innern und erhaben liegenden Theilen des Landes, wo man sie ohne Blätter und Aeste bis auf die Gipfel der höchsten Bäume hinan, von da wieder zur Erde herabsteigen, neue Wurzel schlagen, und wieder auf den nächsten Baum hinaufsteigen sieht. So gehen sie von Baum zu Baum in schiefen, horizontalen und perpendicularen Richtungen, wie die Tauen eines Schiffs, eine große Strecke fort, verwickeln sich bisweilen untereinander selbst, und umgeben die Stämme der neben einander stehenden Bäume, woran sie in Schraubenlinien hinansteigen, und sie durch das bloße Umschlingen tödten; indeß daß einige in die Rinde anderer Bäume Wurzeln einschlagen, und dieselben verderben, weil sie ihnen ihre Nahrung entziehen. Die größere Art von Nibbees wird gemeinlich gebraucht Lastschiffe an dem Ufer vor Anker zu legen; die kleineren aber werden von den Indianern in kleine Bänder gespalten, und zu vielerley nützlichen Absichten, insonderheit die Strohdächer der Häuser zu befestigen, gebraucht. Jedoch sind diese Nibbees von mancherley Gattungen und Eigenschaften. Die runden sind gemeinlich unschädlich, die aber, welche entweder flach, eckigt oder längshin ausgekehlt sind, haben gemeinlich ein Gift von der schlimmsten Art bey sich. Doch giebt es von dieser Regel einige Ausnahmen. Die **Woorara**, welche das Hauptbestandtheil der Composition zu dem tödtlichen indianischen Pfeilgifte gleiches Namens ist, gehört zu der flachen Art. Von diesem Gifte will ich in der Folge umständlicher reden. Das Gift etlicher von diesen Nibbees ist so wirksam und schädlich, daß sich viele von den Indianern so gar fürchten, sie zu zerschneiden.⁸⁸

In seinem dritten Brief liefert Bancroft "eine Beschreibung von der Woorara, oder dem indianischen Pfeilgifte" und berichtet über "seine Verfertigung und Wirkungen, nebst unterschiedlichen Versuchen, die Art, wie es wirket, zu entdecken."⁸⁹

Seine Aufzählung der indianischen Waffen spiegelt den zu Bancrofts Zeiten schon lange dauernden europäischen Einfluß: "Ihre Waffen sind, außer Musketen, deren sie nur wenig haben, entweder große, schwere, scharfe Keulen, wie sie von den Carribben geführet werden, oder

⁸⁸Bancroft, 1769, S. 59f.

⁸⁹Ibidem, Inhaltsangabe S. XI.

vergiftete und unvergiftete Pfeile. Die erstern werden mittelst des Athems durch hohle Röhre geblasen, und die letztern mit Bogen geschossen.⁹⁰ Die Art des Einsatzes der Giftpfeile schildert Bancroft im folgenden Abschnitt:

"Die Giftpfeile werden aus Splittern von der harten, dichten, äußerlichen Substanz des Cokaritobaums geschnitzt, und sind gemeinlich zwölf Zoll lang, und etwas dicker als eine starke Stricknadel. Das eine Ende des Pfeils ist scharf gespitzt, und mit dem Gifte vom Woorara vergiftet; um das andre Ende herum ist eine Rolle Baumwolle gewunden, die nach der Höhlung des Rohres gepasset ist, wodurch der Pfeil soll geblasen werden. Wenn der Pfeil so zum Verderben vorgerichtet und bewaffnet ist, wird er in ein gerades hohles Rohr, das etliche Fuß lang ist, gesteckt, das Blaserohr nach dem Gegenstande gerichtet, und der Pfeil mit einem einzigen starken Hauch durch die Höhlung des Rohres herausgetrieben, der mit großer Schnelligkeit und unfehlbarer Gewißheit bis auf eine Entfernung von dreissig bis vierzig Ruthen fliehet, wo er dem Thiere, welches er bis zum Bluten verwundet, einen schnellen und unvermeidlichen Tod bringet. Diese Pfeile zu schießen ist die Hauptübung der Indianer von ihrer Kindheit an; durch langen Gebrauch und Gewohnheit erwerben sie sich einen Grad von Geschicklichkeit und Genauigkeit in dieser Uebung, die fast unglaublich ist, und von keinem Europäer nachgeahmet werden kann."⁹¹

Was die genaue Rezeptur des Pfeilgifts angeht, so berichtet Bancroft, daß manche Indianerstämme "verschiedne wunderliche Zusätze machen, worunter die Zähne und Lebern von giftigen Schlangen, und rother Pfeffer sind"^{92,93} Besonders authentisch erscheint Bancroft die Zubereitung bei *einem* Stamm, die er deswegen auch im Detail schildert.

"Folgendes ist das Recept, nach welchem das accawauische Pfeilgift gemeinlich gemacht wird, und welches ich mir zu verschiedenen Zeiten von einigen ihrer Pejis, oder Aerzte, habe geben lassen, die in der Anzahl und Bestimmung der Ingredienzien genau übereinkommen, aber in deren Quantität etwas von einander abgehen, welche sie wirklich auf keine Weise genau ausdrücken oder bestimmen können.

⁹⁰Ibid., S. 174.

⁹¹Ibid., S. 175.

⁹²Ibid., S. 177.

⁹³Dies veranlaßt Bancroft zu der folgenden drastischen Beurteilung: "Der unwissende Pöbel hat überall die Gewohnheit, einen Haufen Ingredienzien in eine Composition zusammen zu schmierem, in der thörichten Hoffnung, dadurch den gesuchten Zweck desto gewisser zu erreichen. Die überflüssigen Dinge, welche die Arrowauks zu dem indianischen Gifte nehmen, sind nichts ungereimter, als viele Ingredienzien, welche sonst zu dem officinellen Mischmasch der Apotheker-compositionen genommen werden." (Ibid., S. 177.)

Man nimmt von der Rinde der **Woorarawurzel** sechs Theile;
 Von der **Worracobbacourarinde** zwey Theile;
 Von der Rinde der **Couranabi, Baketi** und **Hatchybalywurzel**, von jeder ein Theil.

Alle diese Dinge werden klar geschabt, in einen indianischen Topf gethan, und Wasser darauf gegossen. Alsdann wird der Topf über ein gelindes Feuer gesetzt, daß das Wasser ein Viertelstunde sanfte kocht; worauf der Saft von den Rinden mit der Hand ausgedrückt, aber dabey fleißig in Acht genommen werden muß, daß die Haut unverletzt bleibe. Wenn dies geschehen ist, kann man die Remanenz wegwerfen, den Saft aber läßt man über einem gelinden Feuer verdampfen, bis er so dick wird wie Theer, worauf man ihn wegnimmt, und flache Stückgen von dem Cokaritolze darein tauchet, an welche sich das Gift, wenn es kalt wird, anhängt, wie ein röthlich braunes Gummi. Diese Stückgen Holz werden sodann in große ausgehöhlte Röhre, die an beyden Enden mit Haut vermacht sind, hineingethan, und das Gift auf diese Weise aufgehoben, bis man es braucht, die Spitze eines Pfeils zu vergiften, wo es dann entweder in Wasser aufgelöset und die Spitze eines Pfeils in dasselbe eingetauchet, oder das Holz, an welchem es klebt, so lange über ein Feuer gehalten wird, bis es schmelzet, und man die Spitzen der Pfeile damit bestreichen kann. Die kleinste Quantität von diesem Gifte, wenn sie durch die Wunde in die rothen Blutgefäße eines Thieres dringt, macht, daß es in weniger als einer Minute, dem Anschein nach ohne große Schmerzen oder Marter, stirbt; ob man gleich in dem Augenblicke, da es stirbt, bisweilen schwache Convulsionen bemerkt.⁹⁴

Bancroft schildert hier offensichtlich die Herstellung von nach der Verpackungsart in Köchern heute sogenanntem Tubocurare. Auch die Beschreibung des verhaltenen Curaretodes ist realistisch zu nennen, besonders wenn man sie mit Raleighs Horrorvisionen vergleicht. Der Kuriosität halber sei noch folgende Stelle zitiert, in der Bancroft aus dritter Hand berichtet, ein für die Frühzeit der Curareforschung charakteristisches Schauermärchen jedoch sogleich korrigiert:

⁹⁴Bancroft, 1769, S. 177f.

"Herr **Herissant**⁹⁵ saget, es sey ihm von Herrn **de la Condamine**⁹⁶ erzählt worden, die Indianer ließen das Pfeilgift durch eine zum Tode verurtheilte Frauensperson kochen, und die Zeit, wenn sie stürbe, wäre eine hinlängliche Anzeige, daß das Gift genug gekocht habe. Aber hierinne war Herr **de la Condamine** ohne Zweifel falsch berichtet worden. Die Erzählung hat das ganze Ansehen eines Märchens, und die Indianer lassen hier das Gift in freyer Luft, ohne alle Gefahr einkochen, bis es seine gehörige Consistenz erlangt, welches die ganze Absicht ist, und ohne den Tod eines alten Weibes leicht entdeckt werden kann. Die Symptome, welche Herr **Herissant** bemerkt hat, mögen vielleicht durch starkes Kochen, welches die Indianer vermeiden, und in einem kleinen Gemache erfolgt seyn, wo der Dampf durch einen unnöthigen Grad von Hitze in die Höhe getrieben, beysammen behalten, und in die Lunge gezogen worden.⁹⁷

Die ihm bekannten physikalischen und chemischen Eigenschaften von Curare teilt Bancroft im folgenden Abschnitt mit:

"Das also verdickte Gift wird von der Hitze flüßig, und läßt sich in Wasser, in rectificirtem Weingeiste, in Seesalzspiritus, in einem flüchtigen alkalischen Spiritus, in Blut, Speichel u. s. w. auflösen, bis auf einen sehr kleinen Theil, welcher sich sowohl in dem geistigen als wäbriichten Auflösungsmittel zu Boden setzet, und vermuthlich aus irrdischen Theilgen besteht, die nicht zu seiner Mischung gehören. Es läßt sich ohne Wallung mit sauren Salzen vereinigen, und verändert nicht einmal die Farbe. Wenn es mit Laugensalzen vermischt wird, so ist kein Aufsieden zu merken, aber die Farbe verändert sich aus dem Röthlichbraunen in ein gelblich Braun.⁹⁸

Über die Atemwege aufgenommen, das wird in den frühen Arbeiten bereits erkannt, entfaltet das Curare durchaus seine Giftwirkung. Dem Gastrointestinaltrakt verabreicht, wirkt Curare nicht oder erst in großen Mengen giftig. Darüber sind die Autoren im Detail verschiedener Meinung. Bancroft erwähnt Brocklesby⁹⁹, der einen Vogel durch innerliches Verabreichen einer Curarelösung getötet

⁹⁵Es handelt sich wohl um François-David Hérisant (1714-1773), "médecin, né à Rouen, adjoint anatomiste à l'Académie des sciences (1756), associé (1761) et pensionnaire en 1769." (Encycl. Univ. du XX. Siècle). Die Angabe der Quellen erfolgt in der alten Literatur alles andere als mit der heute üblichen Genauigkeit. Ob Vorname des Autors, Titel der Arbeit, Erscheinungsjahr, geschweige denn noch genauere bibliographische Angaben: dies alles oder ein Großteil davon wird dem Leser meist vorenthalten oder als bekannt vorausgesetzt.

⁹⁶Charles Marie de La Condamine (1701-1774).

⁹⁷Bancroft, 1769, S. 179.

⁹⁸Ibid., S. 179.

⁹⁹Es handelt sich wahrscheinlich um den englischen Militärarzt Richard Brocklesb(e)y (1722-1797), von dem ich den Titel "Versuche, die mit dem Gifte, womit die Indianer am Amazonenflusse ihre Pfeile vergiften, angestellt worden sind" ausfindig machen konnte, erschienen in einer deutschsprachigen Auswahl aus den "Philosophical Transactions of the Royal Society".

haben will, "da zween Tropfen kaum seine Zunge berührt hatten"¹⁰⁰. Und erklärt den Sachverhalt unter Wahrung der Würde seines Medizinerkollegen mit dem Satz: "Allein, da wider die Aufrichtigkeit des Doktor Brocklesby nichts einzuwenden ist, so muß man nothwendig voraussetzen, daß die Haut auf des Vogels Zunge, oder sein Schnabel inwendig verwundet gewesen sey, welches vermuthlich hier der Fall war."¹⁰¹ Schließlich wird in allen frühen Expeditionsberichten und Reisebeschreibungen festgestellt, daß die Indianer das Fleisch von mit Curare vergifteten Tieren ohne Schaden essen. Daß die Kontamination der unverletzten Haut mit Curare unbedenklich ist, demonstriert Bancroft im Selbstversuch: "Wenn das Oberhäutchen nicht offen ist, so kann man dieses Gift, aufgelöset, ohne Gefahr über den ganzen Körper schmieren; und ich habe oft, indem ich Versuche gemacht, nicht nur meine Hände, sondern auch die Arme mit einer wäßrigen Solution von der Woorara benetzt, welche bloß von der Sonnenhitze in ein heftiges Aufsieden gerathen kann; ich habe sie sogar ohne Nachtheil auf der Haut trocknen lassen. In diesem Falle beruhet das Leben auf einer heilen Haut."¹⁰²

Bei der Diskussion möglicher, nach seiner Meinung jedoch allesamt untauglicher, Gegengifte erwähnt Bancroft Charles Marie de La Condamine (1701-1774) aus dessen 1745 erschienener "Relation abrégée d'un voyage fait dans l'intérieur de l'Amérique méridionale" mit der Ansicht, "daß Salz, noch gewisser aber Zucker, ein Gegenmittel wider das Amazonengift sey."¹⁰³ "Er [de La Condamine] führet zwar zum Beyspiele einen Versuch, der zu Cayenne an einem Stück Federvieh gemacht worden, an, welches in Gegenwart des Commendanten und mehrer Personen, mit einem vergifteten Pfeile verwundet worden, nach dem Gebrauche des Zuckers aber keine Zeichen der Krankheit spühren lassen. Allein der Zucker that diese Wirkung bey einem nachherigen Versuche nicht, welcher zu Leyden in Gegenwart etlicher Professoren der Medicin auf der dasigen Universität gemacht wurde"¹⁰⁴.

Und nun zu den interessanten Stellen, an denen Bancroft seine und anderer Forscher Meinung zur Wirkungsweise von Curare kundtut. Zunächst widerspricht er dem Spanier Don Antonio de

¹⁰⁰Bancroft, 1769, S. 186.

¹⁰¹Ibidem, S. 186.

¹⁰²Ibid., S. 186f.

¹⁰³Ibid., S. 183.

¹⁰⁴Ibid., S. 184.

Ulloa¹⁰⁵ (1716-1795), der in seiner "Relación histórica del Viage a la América meridional" (1748) die Ansicht vertritt, Curare "tödtte dadurch, daß es das Blut gerinnen mache."¹⁰⁶ Bancroft selbst hat entnommenes Blut mit Curare verrührt und nichts dergleichen feststellen können. Über Ulloa sagt Bancroft, es sei "wahrscheinlich, daß er, aus Mangel einer vollkommenen Erkenntniß von der Wirkung des Gifts überhaupt, sich eingebildet haben mag, die Wirkungen des Pfeilgifts könnten nur von der Erkältung und Coagulation herrühren, und hat ihm daher aus einer bloßen Muthmaßung diese Eigenschaften beygelegt."¹⁰⁷

Zur Möglichkeit der Schädigung des Blutes durch Curare schreibt Bancroft:

"Daß es die Kraft hat, die Säfte aufzulösen, ist gewiß; aber ich bin weit entfernt zu glauben, daß seine tödtlichen Wirkungen durch eine solche Auflösung hervorgebracht werden. [...] Könnte ein solcher Tod von einer Veränderung in der Textur der flüssigen Theile, in einem so kurzen Zeitraume, entstehen? Ich zweifle, daß dieses möglich sey, auch glaube ich nicht, daß diese plötzlichen und tödtlichen Wirkungen von etwas anderem als einer unmittelbaren Verletzung des empfindlichen Nervensystems, oder der Quelle der Vitalfunctionen, herrühren können."¹⁰⁸

Beeindruckend ist besonders die folgende Stelle mit ihrer so selbstverständlich eingeführten Gottes- und Schöpfungsvorstellung.

"Wenn dieses Gift gehörig wirken soll, so muß es nothwendig von außen in die Blutgefäße kommen, weil es sonst, durch den Weg der Nahrungsmittel genommen, vermittelst der Wirkung der Verdauungswerkzeuge unterdrückt, oder durch die Milchadern von dem Canal des Umlaufs ausgeschlossen werden würde. Der Urheber unsers Daseyns hat den Mechanismus unsrer Körper so weislich geordnet, daß nichts in die Blutgefäße kommen kann, außer durch die kleinen Gänge und Durchseier der Milch- und lymphatischen Gefäße und ihrer Drüsen; und hat uns dadurch glücklich für unzähligen Unordnungen verwahret, denen wir sonst unaufhörlich unterworfen seyn würden. Olivenöl, so unschädlich es ist, wenn man es verschlinget, oder auf den Leib äußerlich schmieret, ziehet den gewissen Tod nach sich, wenn es unmittelbar in die Blutgefäße eingespritzt wird. Eben so

¹⁰⁵Andalusischer Seefahrer und Wissenschaftler. Ulloa trat jung in die Spanische Marine ein und zeigte militärische wie naturwissenschaftliche Seefahreraktivitäten. Er wurde später berühmt als Gründer mehrerer Forschungsinstitute (Chirurgie, Botanik, Metallurgie, Astronomie) in Spanien. Bei ausgiebigem Interesse an der frühen Geschichte der Curareforschung ist es sicherlich lohnend, die in den mitteleuropäischen Arbeiten kaum zitierte spanische Literatur zu recherchieren.

¹⁰⁶Bancroft, 1769, S. 180.

¹⁰⁷Ibid., S. 181.

¹⁰⁸Ibid., S. 182f.

ist das Gift der Woorara, eingenommen, oder äußerlich aufgelegt, unschuldig, obgleich nichts tödtlicher seyn kann, wenn es in die Adern oder Pulsadern gebracht wird."¹⁰⁹

Was das Lymphsystem und seine Beziehung zum Blutkreislauf angeht, so referiert Bancroft eine Lehrautorität seiner Zeit, nämlich "was der berühmte Doktor **Hunter**¹¹⁰ in seinen anatomischen Vorlesungen (Anatomical Lectures) scheint unwidersprechlich dargethan zu haben, daß die lymphatischen und Milchgefäße, die sich in einen gemeinschaftlichen Canal vereinigen, welcher der *ductus thoracicus* heißt, ein besondres System von absorbirenden Gefäßen formiren; die einzigen Canäle, wodurch etwas in die Röhren des Kreislaufs kommen kann, wofern nicht die Blutgefäße vorher eine Zerspaltung gelitten, und auf solche Weise einen unnatürlichen Eingang in ihre Cavitäten geben."¹¹¹ Dem Curare sei "durch die lymphatischen Drüsen der Eingang in die Blutgefäße versperrt, welche weislich so geordnet sind, daß sie allem, was der Gesundheit nachtheilig seyn könnte, den Eingang verschließen."¹¹²

Klar erkannt, wenn man so will, hat Bancroft (und lange vor ihm natürlich die Indianer) die Wirkung von Curare als Relaxans der Skelettmuskulatur, als welches die Curarealkaloide heute bei chirurgischen Eingriffen differenziert eingesetzt werden.¹¹³ Bancroft schreibt:

"Diese Pfeile werden auf der Jagd gebraucht, insonderheit aber die Meerkatzen zu tödten, welche gemeinlich, wenn sie mit unvergifteten Pfeilen verwundet worden, auf die Gipfel der Bäume laufen, wo sie nicht herunterfallen, wenn sie gleich todt sind; da sie hingegen, wenn sie mit einem giftigen Pfeile geschossen worden, sich nicht mehr anhalten können, und folglich zur Erde fallen. Ich finde aber nicht, daß sie in ihren Kriegen, welche sehr selten sind, jemals ihre vergifteten Pfeile gegen Menschen brauchen. Es ist zu verwundern, daß ein Volk ohne Gesetze, von keinen Grundsätzen der Religion geleitet, durch keine Furcht gegenwärtiger oder zukünftiger Strafen eingeschränkt, und mit einem so tödtlichen Gift versehen, selbiges nicht manchmal zu Befriedigung des Hasses, der Eifersucht, und der Rache gebrauchet. Allein diese Leidenschaften sind in dem natürlichen Zustande zu kraftlos, wo zwar weniger Zwang, aber auch weniger Neigung und Versuchung zu dem Laster

¹⁰⁹Ibid., S. 185f.

¹¹⁰William H. Hunter (1718-1783), bedeutender englischer Arzt und Anatom, Professor der Anatomie an der Royal Academy of Arts, Leibarzt der Queen. (Detaillierte Angaben siehe "Biographisches Lexikon der hervorragenden Aerzte aller Zeiten und Völker", Band 3, 1886, S. 320ff.)

¹¹¹Bancroft, 1769, S. 188.

¹¹²Ibid., S. 188.

¹¹³Siehe diese Arbeit, S. 26.

gefunden wird. Die verschiedenen Stämme mögen ohne Zweifel merken, daß der Schaden, den sie durch den Gebrauch der vergifteten Pfeile in ihren Kriegen, einer um den andern würden leiden müssen, den Vortheil, der daraus entspringen könnte, weit überwiegen würde."¹¹⁴

Womit Bancroft bei einem Lieblingsthema seiner nicht nur wissenschaftlich profunden, sondern auch vergnüglich zu lesenden "Naturgeschichte" angelangt ist: Betrachtungen über den - von ihm in mancher Hinsicht idealisierten - Menschen im "statu naturali" und Vergleich mit der europäisch-bürgerlichen Existenz des Menschen. Charakteristisch für seine 'Philosophie' ist auch ein in anderem Zusammenhang gezogenes Resümee:

"Wenn ich die Sitten dieser Indianer betrachte, so erblicke ich, etliche wenige Umstände ausgenommen, ein liebenswürdiges Bild von der Unschuld und Glückseligkeit der ersten Zeiten, welche hauptsächlich aus der Wenigkeit der damaligen Bedürfnisse, und der allgemeinen Gleichheit entspringt. [...] Der Menschen wirkliche Bedürfnisse sind nur wenige, und diese nicht groß; ob sie gleich in gesitteten Gegenden durch den Luxus und die Pracht zu einer beschwerlichen Menge vielfältiget worden sind."¹¹⁵

Der Vollständigkeit halber sei noch vermerkt, daß die sich namentlich nicht zu erkennen gebenden Übersetzer der deutschen Ausgabe (1769) von Bancrofts "Naturgeschichte" mit des Autors idealisierter Sicht dieser "Wilden" in keiner Weise einverstanden sind und ihren Widerspruch in eigens gekennzeichneten Fußnoten zum Ausdruck bringen. Schon in ihrer "Vorerinnerung zur Uebersetzung" versichern sie, die "Reflexionen des Verfassers bey verschiedenen seiner Beobachtungen über die Natur sowohl, als der Menschen [...] treulich übersetzt"¹¹⁶ zu haben, schließen jedoch mit dem Satz: "Es ist also genug, wenn wir an der Philosophie des Verfassers keinen Theil zu nehmen bezeugen."¹¹⁷

Demungeachtet und dieses Kapitel abschließend, möchte ich noch einmal die Bedeutung von Bancrofts "natural history of Guiana" für die toxikologisch-physiologische Curareforschung der Folgezeit betonen. Diese läßt sich nicht zuletzt an den häufigen Referenzangaben und Wertschätzungen erkennen. Noch Claude Bernard lobte fast neunzig Jahre später: "Bancroft, dans

¹¹⁴Bancroft, 1769, S. 189f.

¹¹⁵Ibid., S. 209f.

¹¹⁶Ibid., S. X.

¹¹⁷Ibid., S. X.

son *Histoire naturelle de la Guyane*, donne sur le Woorara des détails plus précis, et présente même quelques-uns de ses caractères chimiques."¹¹⁸

1781 - Fontanas richtige Erklärung der Curarewirkung

Der bedeutende italienische Naturforscher Felice Fontana (1730-1805) veröffentlichte 1781 auf Französisch einen (aus späterer Sicht) Klassiker toxikologischer Forschung: "Traité sur le venin de la vipère, sur les poisons américains, sur le laurier cerise, et sur quelques autres poisons végétaux. [...]" Für meine Arbeit stand mir dessen Übersetzung ins Deutsche von 1787 "Abhandlung über das Viperngift, die Amerikanischen Gifte, das Kirschlorbeergift und einige andere Pflanzengifte [...]" zur Verfügung, auf dessen Titelseite sich Fontana als "Leibarzt des Großherzogs von Toscana und Aufseher über sein Naturalienkabinet" ausweist. Diese 500seitige "Abhandlung" beschäftigt sich in der Hauptsache mit dem Viperngift, gibt jedoch auch dem "Ticunas", wie das Curare bei Fontana heißt,¹¹⁹ einigen Raum.

Fontana beschreibt, mit welch großem Respekt und großer Vorsicht er sich den Versuchen mit Curare näherte. Nach etlichen Vorversuchen und gefundenem Zutrauen zu dem Umgang mit diesem Gift, gelangte er zur Bestimmung der Frage: Auf welche Weise kommt die tödliche Wirkung von Curare zustande? Dabei ging er von der damals modernsten Erklärungsmöglichkeit aus, wonach Curare eine "Verletzung des empfindlichen Nervensystems"¹²⁰ verursacht. Der Überprüfung dieser Ansicht galten seine interessantesten Experimente, in denen er versuchte, das Gift am lebenden Tier ausschließlich einem Nerven zu verabreichen.

Bei einem lebenden Kaninchen präparierte Fontana den "Hüftnerven" frei. Dem freipräparierten Nerven legte er ein "Stück Leinwand" unter und brachte "auf den Nerven einen Klumpen Fäden, die

¹¹⁸Bernard (1857): *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses* (p. 244).

¹¹⁹Der Name 'Curare' "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!'" (Karrer, 1967, S. 392.) Außer dem ganz anderen Begriff 'Ticunas' kommen in der frühen Literatur vor allem die folgenden Bezeichnungen vor: Woorara, Woorari, Wourari, Wooraru, Wurali, Wourali, Urari, Ourary, Voorara. (Aufzählung von Bernard, 1857, p. 238.)

¹²⁰Bancroft, 1769, S. 183.

stark mit Amerikanischem Gift in Consistenz eines Syrups bestrichen waren"¹²¹. Der Nerv wurde dann mit dem Gift mittels der Leinwand gut umwickelt, das Tier darauf wieder vernäht. Doch das Kaninchen starb danach noch recht bald. Dazu Fontana:

"Ich argwöhnte, daß das auf den Nerven gelegte Gift, welches in gewisser Menge da war, vielleicht mit der Zeit durch die Leinwand dringen, sich mit den Säften der abgeschnittenen Theile vermischen, und so auf die Muskeln und die angränzenden Theile wirken könnte. Ich mußte also entweder weniger Gift, oder mehr Leinwand nehmen, und verhüten, daß das Gift auf keine Weise dadurch dringen könnte. Ich faßte diesen letzten Entschluß, als den sichersten."¹²²

Fontana operierte also weitere Kaninchen auf die beschriebene Weise, jedoch bei verbessert abdichtender Umwicklung mit Leinwand. Und siehe da: 2 Tiere lebten nach dem Eingriff noch 3 bzw. 8 Tage. Damit aber nicht genug: Gemäß modernsten Standards sicherte Fontana seine Ergebnisse mit Kontrollversuchen ab. Er machte bei mehreren Tieren den gleichen Eingriff, nun jedoch ohne Giftapplikation. Das Ergebnis war, daß die Tiere nach vergleichbar langen Zeiten wie die vorigen, also am Eingriff selbst starben. Dies war der Beweis, daß Curare auf (einen) Nerven keine Giftwirkung hat.

Doch Fontana beschäftigte sich auch gleich mit einem möglichen Einwand gegen seine Conclusio:

"Man wird vielleicht den Einwurf machen, daß vielleicht das Viperngift, und das Amerikanische Gift nur auf die letzten Enden der Nerven wirken, und daß dies der Grund ist, warum sie unschuldig sind, wenn man sie auf die Stämme der Nerven legt. Aber was für Einwürfe kann man wohl nicht machen, wenn man nur Einwürfe machen, und Schwierigkeiten erdenken will? Der kleinste verschiedene Umstand ist alsdann genug. Und wer sollte wohl nicht irgend eine Schwierigkeit finden können, da es so schwer ist, daß zwey Dinge sich in allen Stücken ähnlich seyn? Was mich anbetrifft, so bemerke ich, daß die innere Substanz der Nervenstämme nicht von derjenigen unterschieden ist, welche sich an den Enden der Nerven befindet; daß der Stamm sowohl dem Schmerze unterworfen ist, als die Enden, und daß ich keine Hypothesen erdenke, welche nicht durch die Erfahrungen bestätigt werden."¹²³

¹²¹Fontana, 1787, S. 305.

¹²²Ibidem, S. 305f.

¹²³Ibid., S. 309.

Gegen Ende des dem Curare gewidmeten Kapitels verweist Fontana noch auf die "Gesetze [...] über die Reizbarkeit der thierischen Fibern¹²⁴¹²⁵, welche er in seinem ebenfalls berühmten lateinischen Werk "De irritabilitatis legibus, nunc primum sancitis, et de spirituum animalium in movendis musculis inefficacia" von 1767 dargestellt hatte. Darin war er von Albrecht von Hallers (1708-1777) Begriffen von 'Sensibilität' und 'Irritabilität' ausgegangen, die jener in seinem Aufsatz "De partibus corporis humani sensibilibus et irritabilibus" (1752) begründet hatte.

Mit den folgenden Aussagen beschließt Fontana das Curare-Kapitel seiner "Abhandlung" von 1787 (französisches Original, 1781):

"Man kann eben so wenig zweifeln, daß das Ticunasgift das Principium der Reizbarkeit der Muskeln angreift, ob es gleich nicht auf die Reizbarkeit des Herzens wirkt. Es kommt hierin mit den andern Giften überein, welche insgemein nicht auf diesen Muskel, eben so wenig, als auf die Gedärme wirken; denn diese fahren gewöhnlich fort, sich zu bewegen, selbst nachdem das Thier schon gestorben, und die Reizbarkeit der andern Muskeln gänzlich zerstört ist."¹²⁶

Auch wenn Fontana natürlich dem wissenschaftlichen Horizont seiner Zeit verhaftet war, so ist seine Erkenntnis von 1781, daß Curare nicht auf die Nerven wirkt, sondern die "Reizbarkeit der Muskeln angreift", so früh sie gewonnen wurde, noch heute richtig. Dies ist besonders unter dem Aspekt interessant, daß die um die Mitte des 19. Jahrhunderts auf diesem Forschungsgebiet führenden Wissenschaftler - Claude Bernard und Albert von Kölliker - in die von Fontana ausdrücklich verworfene Erklärungsmöglichkeit zurückfielen, wonach Curare die Endigungen der (motorischen) Nerven lähmt. Die exakte Versuchsplanung und Schlußfolgerung in Fontanas Arbeit zur Ermittlung des Wirkungspunktes von Curare in der tierischen Physiologie scheint mir der späteren Brillanz von Otto Loewi in der Bestimmung des Angriffspunktes von Atropin über die Zeiten hinweg als Leistung ebenbürtig zu sein.¹²⁷

Fontana wird auch nicht müde, in seiner Abhandlung immer wieder zu betonen, daß Erfahrung und Versuch das Maß wissenschaftlicher Erkenntnisgewinnung sein müssen.¹²⁸ Gerade in Anbetracht vieler sich über Jahrhunderte gehalten habender Irrtümer mußten auch die von wissenschaftlichen Autoritäten verkündeten 'Wahrheiten' durch die Durchführung von Versuchen

¹²⁴Vor der sich erst im 19. Jahrhundert entwickelnden Zellenlehre herrschte die Lehre vom Aufbau des tierischen Körpers aus Fasern.

¹²⁵Fontana, 1787, S. 313.

¹²⁶Ibid.

¹²⁷Vergleiche Loewi & Navratil, 1924.

¹²⁸Siehe Fontana, 1787, z. B. das Kapitel "Von der Quelle vieler Irrthümer", S. 65-71.

überprüft werden. "Aber das Geschäfte Versuche zu machen ist langsam und beschwerlich, dahingegen es sehr wenig Mühe kostet, dem Ansehen anderer zu folgen."¹²⁹

Anfang des 19. Jahrhunderts beschäftigten sich Brodie und Emmer mit Curare

Ein gewisser Joseph(us) Philipp(us) Emmer, von dem mir sonst keine biographischen Spuren vorgekommen sind, verfertigte 1817 in Tübingen eine 24seitige "Dissertatio inauguralis chemico-medica de veneno americano". Wie bei Doktorarbeiten bis etwa zur Mitte des 19. Jahrhunderts verlangt, ist sie in Latein geschrieben.

Bevor ich zu der Zusammenfassung des bis zum Jahr 1817 erreichten Kenntnisstandes der Curareforschung komme, welche Emmer am Ende seiner Arbeit bringt, muß ich noch Sir Benjamin Collins Brodie¹³⁰ (1783-1862) erwähnen, da Emmer auf diesen Bezug nimmt. In den "Philosophical Transactions of the Royal Society of London" veröffentlichte Brodie 1811 "Experiments and observations on the different modes in which death is produced by certain vegetable poisons". Hierin schildert Brodie den folgenden zwar nicht neuen, aber die Forscher immer wieder beeindruckenden Versuch:

"A small quantity of the woorara in powder was applied to a wound in the side of a Guinea pig. Ten minutes afterwards the animal was unable to walk; then he became quite motionless, except some slight occasional convulsions. He gradually became insensible, the respirations were laboured, and at the end of fourteen minutes from the application of the poison, the respiration had entirely ceased, and he was apparently dead; but on opening the thorax, the heart was found acting seventy

¹²⁹Fontana, 1787, S. 70f.

¹³⁰"English surgeon, was born at Winterslow, Wiltshire, and studied medicine under John Abernethy (q. v.). He became full surgeon (1822) to St George's hospital. His physiological research earned him the Copley medal of the Royal Society (1811). [...] He was president of the Royal Society (1855-61) and first president of the General Medical Council (1858). [...]" (Chamber's Encyclopædia)

times in a minute, circulating dark coloured blood, and it continued to contract for several minutes afterwards."¹³¹

Brodie schaffte es, (mit sonst tödlicher Dosis) curarisierte Säugetiere durch künstliche Beatmung am Leben zu halten:

"The heart continued to act after apparent death, and the circulation might be kept up by means of artificial respiration."¹³²

Mit dem Erkennen der künstlichen Beatmung als lebenserhaltende Maßnahme bei Curarevergiftung kann auch im nachhinein die Verleihung der Medaille gerechtfertigt erscheinen, die Brodie 1811 von der Royal Society für seine physiologischen Forschungen erhielt. Jedoch den Angriffspunkt von Curare - und damit sieht man nicht zum einzigen Mal, wie weit Felice Fontana darin seiner Zeit voraus war - lokalisierte Brodie ohne weitere Begründung im Gehirn:

"It is evident that this poison acts in some way or another on the brain, and that the cessation of the functions of this organ is the immediate cause of death."¹³³

In dieser Anschauung widerspricht Emmer Brodie eindeutig und begründet. Und damit zurück zu Joseph Philipp Emmer. Am Ende von dessen "Dissertatio" (1817) erscheint in neun Punkten eine nun folgende Zusammenfassung des damaligen Kenntnisstandes der physiologischen Curareforschung:

1) *Infesta est actio veneni americani omnibus animalibus, sed multo magis infesta animalibus calido sanguine præditis, quam carentibus.*

2) *Letalis est vis ab omnibus corporis partibus vel vasis large instructis, vel vasorum retia obtegentibus; a vulneribus sanguinolentis et viis aeriferis prius mortem affert, quam a canale intestinali et peritonæo.*

3) *Nervis, cuti illæsæ et organis systematis fibrosi venenum applicatum organismo nil affert detrimenti.*

4) *Dantur quidem materiæ, vim ejus virulentam tollentes; ipsum vero antidotum adhuc desideramus.*

¹³¹Brodie, 1811, p. 194.

¹³²Ibidem, p. 195.

¹³³Ibidem.

5) Variæ veneni americani species ratione qualitatum chemicarum atque physicarum et ratione actionis, qua corpus animale invadunt, tantopere inter se congruunt, ut quasi subspecies ejusdem veneni considerandæ sint.

6) Venena americana ab asiaticis eo differunt, quod musculos voluntarios celerrime paralyticos reddunt, neque vero tam frequentes tamque vehementes convulsiones et spasmos uti Upas tieuté, neque paralytin cordis et ejectiones tubi cibarii, uti Upas antiar producut.

7) Vitæ totius corporis magis quam propriæ organorum infestam exercet vim.

8) Ut effectum deleterium in totum corpus propagare possit, sanguis a parte infecta libere refluat, necesse est.

9) Venenum americanum per venarum parietes sanguinem intrare et circulationis ope medullam spinalem ita afficere videtur, ut series symptomatum enarrata inde exoriat. Brodie quidem, Woorara in sanguinem per vasorum membranas penetratum eo necare, quod cerebrum afficiat ejusque functiones tollat, censet, sed venenum americanum nullum efficit soporem, nullam insensibilitatem; præterea constat, respirationem, hoc veneno maxime turbatam, non a cerebro, sed a medulla spinali dependere.^{134 135}

¹³⁴Emmer, 1817, p. 23f.

¹³⁵Da das Beherrschen des Lateinischen bei Naturwissenschaftlern heute nicht mehr so selbstverständlich ist wie noch anno 1817, will ich die neun Punkte übersetzen:

1) Bedrohlich ist das Wirken des amerikanischen Giftes bei allen Tieren, doch um vieles mehr bedrohlich bei den mit warmem Blut versehenen Tieren als bei denen, welchen es daran mangelt.

2) Tödlich ist die Wirkung von allen Teilen des Körpers aus, seien sie reichlich mit Gefäßen versehen oder nicht; von blutenden Wunden und den Atemwegen aus verursacht es eher den Tod als vom Verdauungskanal und vom Bauchfell aus.

3) Den Nerven, der unverletzten Haut und den Organen des Fasersystems verabreichtes Gift verursacht dem Organismus keineswegs Schäden. [Die Lehre des Aufbaus des Körpers aus Zellen entwickelte sich erst im Laufe des 19. Jahrhunderts. Emmer dachte noch auf der Grundlage der alten Fasernlehre. Im engeren Sinne ist mit "organis systematis fibrosi" wahrscheinlich 'Bindegewebe' gemeint.]

4) Freilich werden seine heftige Wirkung mildernde Stoffe verabreicht; aber bis jetzt ersehen wir ein wirkliches Gegenmittel.

5) In der Art der chemischen und physikalischen Eigenschaften und in der Art des 'Tätigwerdens' verschiedene Spezies des amerikanischen Giftes, insofern sie in den tierischen Körper eindringen, stimmen so sehr miteinander überein, daß sie als Subspezies ein und desselben Giftes zu betrachten sind.

6) Die amerikanischen Gifte unterscheiden sich von den asiatischen darin, daß sie die willentlichen Muskeln schnellstwirkend gelähmt machen, aber nicht so oft vorkommende und so heftige Convulsionen und Spasmen wie Upas tieuté, auch nicht eine Lähmung des Herzens und Erbrechen wie Upas antiar erzeugen. [Mit der Vorstellung von der Lähmung der willentlichen Muskeln durch Curare folgte Emmer noch ganz dem genialen Fontanaschen Ansatz. Mit den Namen 'Upas tieuté' und 'Upas antiar' bezeichn(et)en die Eingeborenen von Java zwei dortige Giftpflanzen. (Siehe Brodie, 1811, p. 196.)]

7) Auf das Leben des ganzen Körpers mehr als auf das eigene (Leben) der Organe übt es (das Curare) seine bedrohliche Kraft aus. [Dieser Punkt zeigt, daß die damalige Wissenschaft (bis etwa zur Mitte des 19. Jahrhunderts) noch stark dem Vitalismus, d. h. der Annahme einer besonderen Lebenskraft, die in Lebewesen im Gegensatz zur unbelebten Materie tätig sei, verhaftet war. Die zu beobachtende Fortdauer des Herzschlags noch einige Zeit über den 'Curaretod' hinaus muß für Brodie, Emmer und deren Zeitgenossen in diesem Zusammenhang

Bernard begann 1850 mit seinen "recherches sur le curare"

Der große französische Physiologe Claude Bernard (1813-1878), Professor sowohl am Collège de France als auch an der Sorbonne und Mitglied der Académie Française, erhielt nach seinem Tod ein Staatsbegräbnis. "Das war das erste Mal in der Geschichte, daß Frankreich einem Wissenschaftler eine solche Ehrung zuteil werden ließ."¹³⁶

Bernard, der bis zu seinem 21. Lebensjahr Schriftsteller werden wollte, dabei zum Broterwerb als Drogistengehilfe arbeitete, und erst dann Medizin studierte, als ihm der renommierte Literaturkritiker Saint-Marc Girardin (auf Bernards Anfrage hin) von der Schriftstellerei abriet,¹³⁷ beschäftigte sich mit allen damaligen Gebieten der Tierphysiologie. Sein besonderes Interesse galt der Verdauung (speziell dem Pankreas) und dem Nervensystem. Schon Bernards Lehrer François Magendie¹³⁸ (1783-1855) hatte sich vor allem dem Nervensystem gewidmet und in seinen Arbeiten von 1809, 1818 und 1819 die Wirkung verschiedener Pflanzenstoffe wie zum Beispiel Morphin und Strychnin auf den tierischen Organismus untersucht. Aus dieser Schule kommend entdeckte Bernard sein Interesse für Curare. Was er im Rahmen seiner gedruckten Vorlesungen von 1855/56, 1857 und 1858 vertiefte, hatte 1850 seinen Anfang mit der Veröffentlichung von "Recherches sur le curare", gemeinsam mit Pelouze. Diese Arbeit beginnt mit dem Atmosphäre schaffenden Satz:

sehr beeindruckend gewesen sein. Heute kann man leicht verstehen, daß der Herzschlag nach Curarevergiftung unverändert weitergeht, weil weder die adrenerge noch die muscarinisch-cholinerge Beeinflussung des Herzens durch Curare interferiert wird.]

8) Damit es seine schädliche Wirkung auf den ganzen Körper ausdehnen kann, ist es notwendig, daß das Blut von dem vergifteten (Körper-) Teil aus frei zurückfließen kann.

9) Das amerikanische Gift wird erkannt, durch die Wände der Blutgefäße in das Blut einzudringen und so mit Hilfe der Zirkulation das Rückenmark zu ergreifen, so daß die genannte Reihe von Symptomen von daher auftritt. Brodie allerdings ist der Ansicht, daß das durch die Oberflächen der Gefäße ins Blut eingedrungene Woorara deswegen töte, weil es das Gehirn ergreife und seine Funktionen aufhebe. Aber das amerikanische Gift verursacht keinen Schlaf, keine Empfindungslosigkeit; außerdem ist bekannt, daß die durch dieses Gift äußerst gestörte Atmung nicht vom Gehirn, sondern vom Rückenmark abhängig ist.

¹³⁶Asimov, 1973, S. 276.

¹³⁷Siehe Asimov, 1973, S. 274.

¹³⁸Erklärter Gegner des Vitalismus, von Asimov (1973, S. 219) als Begründer der experimentellen Physiologie eingestuft.

"Le *curare* est un poison violent préparé par quelques-unes des peuplades, pour la plupart anthropophages, qui habitent les forêts voisines du haut Orénoque, du Rio-Negro et de l'Amazone."¹³⁹

Nach meiner Meinung - in Anbetracht der Arbeiten von Fontana - zwar überdenkenswert, so wird es doch allgemein Bernard (und Pelouze) zugeschrieben,¹⁴⁰ zuerst erkannt zu haben, daß in einem curarisierten Tier die motorischen Nerven zu keiner Wirkung auf die Muskeln mehr fähig sind. Bernard und Pelouze kamen auf folgende Weise zu dieser Erkenntnis: Sie fanden, daß bei einem frisch getöteten, jedoch nicht mit Curare vergifteten Tier noch einige Zeit lang durch Reizung der motorischen Nerven Muskelzuckungen und durch Hautberührungen Reflexe ausgelöst werden konnten. Dies war ihnen bei einem soeben mit Curare getöteten Tier nicht mehr möglich. Der Sachverhalt in der Darstellung von Bernard und Pelouze:

"En ouvrant immédiatement après la mort le corps des animaux ainsi empoisonnés, nous avons constamment remarqué des phénomènes qui indiquent un anéantissement complet de toutes les propriétés du système nerveux. En effet, généralement, chez les animaux, lorsque la cessation de la vie est brusque, les nerfs conservent encore quelque temps la faculté de réagir sous l'influence des excitants mécaniques ou chimiques. Si l'on excite un nerf de mouvement, on voit survenir des convulsions dans les muscles, auxquels il se rend; si l'on pince la peau, on donne lieu à ces mouvements spéciaux, qu'on a désignés sous le nom de *mouvements réflexes*. Après la mort par le curare, aucune de ces propriétés ne persiste. Sur l'animal encore chaud et mort depuis une minute, les nerfs sont inertes comme sur un animal qui serait froid et mort depuis longtemps."¹⁴¹

Den Grund für die nach Curarisierung verlorengegangene Auslösbarkeit von Muskelzuckungen (über Nervenreizung) sahen die beiden Wissenschaftler also in einer 'vollkommenen Entkräftung von allen Eigenschaften des Nervensystems' ("un anéantissement complet de toutes les propriétés du système nerveux").

¹³⁹Bernard & Pelouze, 1850, p. 533.

¹⁴⁰Siehe z. B. Kölliker, 1856, S. 33; Langley, 1906, p. 170f; Florey, 1992, S. 369.

¹⁴¹Bernard & Pelouze, 1850, p. 534f.

Neben der Mitteilung etlicher schon von früheren Autoren bekannten Tatsachen berichten Bernard und Pelouze ausführlich über ihre Versuche zur Klärung der Frage, warum Curare bei Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt unwirksam bleibt. Wird es von einem der Verdauungssäfte unschädlich gemacht, oder kann es durch die Schleimhaut des Verdauungskanal nicht resorbiert werden? Bernard und Pelouze prüften diese Frage auf zweierlei Weise. Zum einen legten sie Curareproben 24 bzw. 48 Stunden lang in verschiedene Verdauungssäfte (Speichel, Magensaft, Galle, Pankreassaft) ein und beimpften danach Tiere damit. Zum anderen installierten sie bei lebenden Hunden verschließbare Verbindungskanäle von verschiedenen Stellen des Verdauungstrakts zur Körperoberfläche, sogenannte Fisteln. Nach oraler Applikation von Curare konnten sie dann an diesen Stellen Proben entnehmen und diese (durch Beimpfen anderer Tiere damit) auf ihre Giftigkeit prüfen. In allen diesen Versuchen erwiesen sich die Curareproben als unvermindert giftig. Damit war bewiesen, daß die Unschädlichkeit von oral aufgenommenem Curare darin begründet liegt, daß Curare offensichtlich von der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts nicht resorbiert wird. So schildern Bernard und Pelouze ihre diesbezüglichen Versuche und Schlußfolgerungen:

"En voyant l'innocuité si complète du curare quand il est introduit dans l'estomac, on pouvait penser que ce poison était modifié, digéré, en un mot, par les sucs gastriques, de telle façon que ses propriétés délétères étaient détruites. C'est dans le but de vérifier cette supposition que nous avons placé dans du suc gastrique de chien, pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures, du curare au bain-marie entre 38 et 40 degrés centigrades. Après ce laps de temps, nous avons piqué des animaux avec ce suc gastrique contenant du curare en dissolution; ces animaux sont morts comme à l'ordinaire; de sorte que nous avons pu constater ainsi que le contact du curare avec le suc gastrique pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures n'avait aucunement modifié ses propriétés délétères. Cette expérience a été souvent répétée et variée de toutes les manières, en la produisant tantôt en dehors de l'animal, tantôt sur l'animal vivant lui-même. Chez un chien, auquel nous avons pratiqué une fistule à l'estomac, nous avons fait avaler des fragments de curare avec ou sans les aliments, puis, en retirant au bout de quelque temps du suc gastrique, nous avons reconnu qu'il avait toutes les propriétés mortelles d'une dissolution de curare. On a alors sous les yeux ce singulier spectacle¹⁴² d'un chien qui porte dans son estomac, sans en sentir aucune atteinte, un liquide qui donne la mort

¹⁴²Solche an lebenden Tieren angebrachten Magen- oder Darmfisteln wurden nicht von jedermann als "singulier spectacle" gefeiert, sondern waren, wie Vivisektionen allgemein, im Frankreich der Zeit sehr umstritten. Sogar Bernards Töchter sollen gegen solche Experimente ihres Vaters protestiert haben, und seine Frau habe sich letztlich deswegen von ihm scheiden lassen. (Siehe Asimov, 1973, S. 275.)

instantanément à tous les animaux auxquels on l'inocule autour de lui. Non-seulement le chien dont l'estomac renferme du curare n'en éprouve aucun accident qui compromette son existence, mais sa digestion n'en est aucunement troublée. Nous avons constaté bien des fois que le suc gastrique auquel on ajoute du curare n'en possède pas moins toutes ses propriétés digestives.

Il est donc prouvé que l'action spéciale du suc gastrique ne peut pas donner la raison de l'innocuité du curare ingéré dans l'estomac. Les autres liquides intestinaux, la salive, la bile, le suc pancréatique, fournirent un résultat semblable, c'est-à-dire qu'aucun de ses fluides ne détruit, par son contact, l'action toxique du curare.

L'explication des faits que nous venons de signaler va se trouver simplement donnée en démontrant qu'il y a un défaut d'absorption de la substance vénéneuse à la surface de la membrane muqueuse gastro-intestinale."¹⁴³

Ein endosmotischer Versuch mit einer Zuckerlösung und einer wässrigen Lösung von Curare ergab ebenfalls, daß das Curare die Magenschleimhaut nicht passieren kann. Auch über die Schleimhäute der Harnblase, der Nasenhöhlen und der Augen, so fanden Bernard und Pelouze, wird das "principe toxique du curare" nicht in den Körper aufgenommen.¹⁴⁴ Aber:

"Une seule membrane muqueuse du corps fait, sous ce rapport, une exception bien remarquable, c'est la membrane muqueuse pulmonaire; elle se comporte, à l'égard de l'absorption du curare, exactement comme le tissu cellulaire souscutané, c'est-à-dire qu'en introduisant avec toutes les précautions nécessaires quelques gouttes de la dissolution toxique dans les voies aériennes, on voit la mort survenir avec la même rapidité que si l'on avait piqué l'animal sous la peau."¹⁴⁵

¹⁴³Bernard & Pelouze, 1850, p. 535f.

¹⁴⁴Man weiß heute, daß selbst über die Dünndarmschleimhaut mit ihrer riesigen Oberfläche die hydrophilen Curarealkaloide wegen ihrer Molekülgröße und Ladung nicht resorbiert werden können. (Siehe Fuhrmann, 1994, S. 33.)

¹⁴⁵Bernard & Pelouze, 1850, p. 537.

Kölliker publizierte 1856 "physiologische Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte"

Kurz nachdem Claude Bernard damit begonnen hatte, beschäftigte sich auch der Anatom und Physiologe Rudolf Albert von Kölliker (*Zürich 1817, †Würzburg 1905) im Rahmen seiner physiologischen Untersuchung einiger Gifte mit Curare. Gleich in der Einleitung seiner Veröffentlichung von 1856 erläutert Kölliker die Wahl des von ihm dabei bevorzugten Versuchs- und Testobjektes.

"Noch will ich bemerken, daß ich bei meinen Untersuchungen absichtlich vor Allem des Frosches mich bediente. Die ungemeine Lebenszähigkeit dieses Thieres macht dasselbe zu einem ausgezeichneten Objecte¹⁴⁶, wenn es sich darum handelt die Einwirkung der Gifte auf die verschiedenen Abschnitte des Nervensystems, auf das Herz und die Muskeln zu ermitteln, und gewährt dasselbe so große Vortheile vor den höheren Geschöpfen. Während bei diesen jede erhebliche Störung der Circulation und Respiration unabänderlich in kürzester Zeit den Tod des gesammten Nervensystems und der Muskeln herbeiführt, und auf der anderen Seite auch die Herzthätigkeit sehr wesentlich unter dem Einflusse des centralen Nervensystems steht, sind bei Fröschen Gehirn, Rückenmark, Nerven und Muskeln in hohem Grade unabhängig von der Blutbewegung und dem Athemprozeß, so daß die Leistungen dieser Organe auch bei aufgehobener Herz- und Lungenaction noch lange Zeit bestehen, und wird auch der Herzschlag vom Nervensysteme äußerst wenig influenziert, weshalb hier die Möglichkeit gegeben ist, alle wichtigeren Functionen für sich zu verfolgen."¹⁴⁷

Für einen im modernen Sinn toxikologisch interessierten Wissenschaftler ist bei einem zu charakterisierenden Gift eine der wichtigsten Fragen: Wie hoch ist die letale Dosis? In diese Richtung zielen auch drei von Kölliker geschilderte Versuche. Kölliker ist natürlich noch weit entfernt von der heute üblichen statistischen Ermittlung des LD₅₀-Wertes. Das ist diejenige Menge eines Giftes pro

¹⁴⁶Was haben die Physiologen vergangener Jahrhunderte mit der Gattung Rana, diesem "ausgezeichneten Objecte" nicht alles angestellt! Das Experimentieren mit dem Einbau von abgetrennten Froschextremitäten in elektrische Schaltkreise und mechanische Wirkungsketten führte zu so makaberen 'Patentanmeldungen' wie Froschunterbrecher, Froschwecker, Froschhammer, Froschschenkeltanz nach Galvani und allerlei anderem, reif fürs wissenschaftsgeschichtliche Kuriositätenkabinett. (Dazu siehe Du Bois-Reymond, 1877, S. 742 u. a.)

¹⁴⁷Kölliker, 1856, S. 3f.

Körpergewicht des Versuchstieres, die in einer Versuchstiergruppe 50 % der Tiere tötet.¹⁴⁸ Doch Kölliker macht (bei einigen seiner Versuche) im Gegensatz zu Bernard genaue quantitative Angaben über die verabreichte Curaremenge und etwaige Angaben über die Größe des jeweiligen Tieres.

In einem ersten Versuch verabreichte Kölliker "einem Frosch" subcutan 0.0018 g Curare und stellte über Lähmungszwischenstadien nach 42 Stunden "Todtenstarre" fest. Im zweiten Versuch brachte er auf dieselbe Weise "einem weiblichen kleineren Frosche" 0.0004 g Curare bei. Nun protokollierte Kölliker erst nach 68 Stunden: "Allgemeiner Rigor". Im dritten Versuch der Reihe, der "wegen des späteren Wiederauflebens des Thieres sehr merkwürdig ist"¹⁴⁹, reduzierte Kölliker die Curaredosis weiter. Von diesem Versuch will ich hier das originale Protokoll wiedergeben. Man bemerke, wie rührend Kölliker den zuvor vergifteten Frosch umsorgte, nachdem gewisse Anzeichen ein "Wiederaufleben" desselben versprochen.

"Versuch III.

Am 7. April um 3 Uhr 35 Min. wurden einem kräftigen weiblichen Frosch 0,0001 Gramm, sage Ein Decimilligramm Urari in Substanz unter die Haut gebracht.

4 Min. Fängt an gelähmt zu werden.

7 Min. Athmet noch.

8 - Zeigt noch leichte Reflexe.

9 - Athmet nicht mehr.

15 - Immer noch Reflexe und von selbst eine Bewegung an der Kehle.

22 - Beim Einschneiden der Haut am Bein, um auf den Ischiadicus zu dringen, ein Reflex am Bauch.

25 - Nervus ischiadicus dexter, mit der electricischen Pincette untersucht, nicht reizbar. Das Gift hat also trotz der geringen Menge doch gewirkt. In der That liegt auch das Thier vollkommen gelähmt, ohne eine Spur willkürlicher oder unwillkürlicher Bewegungen den ganzen Tag ruhig und schlaff da. Da ich zu erfahren wünschte, ob ein mit Pfeilgift vergifteter Frosch wieder aufleben kann, so pflegte ich nun dieses Thier nach Kräften, gab ihm täglich frisches Wasser, wendete ihn oft um, um die Hautrespiration möglichst im Gange zu erhalten und schützte ihn Nachts vor dem Eintrocknen.

¹⁴⁸Der LD₅₀-Wert des bei weitem noch nicht giftigsten Curarealkaloids d-Tubocurarin wird heute für die Ratte bei intravenöser Verabreichung mit 0.5 mg/kg angegeben. (Siehe Dekant & Vamvakas, 1994, S. 26 u. 259.)

¹⁴⁹Kölliker, 1856, S. 13.

8. April um 10 Uhr. Keine Spur von Reflexen oder sonstigen Bewegungen.
Muskeln alle gut reizbar. Circulation in den Schwimmhäuten vortrefflich. Die Herzschläge machen sich durch die Brustwand hindurch nicht bemerklich.
- 1 Uhr. Zustand ebenso, Circulation gut.
 - 6 - Circulation gut. Der blossgelegte Ischiadicus sinister ist ganz gelähmt. Es versteht sich, dass die beiden Hautwunden an den Schenkeln gut geschlossen wurden.
9. April 10 Uhr. Lähmung ganz vollständig. Keine Spur von Respiration.
Circulation immer in gutem Gange. Muskeln reizbar. Keine noch so leise Andeutung von Reflexen bei electricischen Hautreizen.
- 1 Uhr. Ebenso. Circulation gut.
 - 3 - Circulation ganz gut. Die Herzschläge können jetzt gezählt werden, es sind 66 in 1 Minute. Markgegend nicht reizbar, keine Reflexe, auch sonst totale Ruhe. Die jetzt blossgelegten hinteren Lymphherzen pulsieren, aber äusserst schwach, das eine 60mal, das andere 34mal. Dieses erste Zeichen wiederkehrender Nerven-thätigkeit wurde mit Freuden begrüsst und das Thier, das mich schon so sehr interessieren musste, noch sorgsamer gepflegt.
 - 6 - Circulation gut. Herz 45mal. Vollkommene Lähmung.
10. April 9 Uhr 30 Min. Keine Spur von Bewegung, 29 Herzschläge, schwach.
Die Epidermis fängt an am ganzen Leibe sich abzulösen. Circulation links vollkommen, rechts an vielen Stellen ganz gut, an anderen Stocken und kleine Extravasate. Diese Symptome schie-nen nichts Gutes zu versprechen, da wurde um
- 11 Uhr 30 Min. bei heftigem und wiederholtem electricischen Reizen des Bauches ein leises Zucken der Beine beobachtet. Es ergiebt sich nun, dass oft wiederholte electricische Reizung leise Zuckungen in den Armen und Beinen, besonders als Beugebewegungen veranlasst, einmal wird auch nach sehr heftigem Reizen ein leichtes, nicht vollständiges Strecken und Wiederanziehen beobachtet. Zugleich öffnet der Frosch die bisher fest geschlossenen Augen etwas. Der blossgelegte Nervus ischiadicus sinister giebt äusserst schwaches Zucken am Unterschenkel und Tarsus.
10. April 12 Uhr 30 Min. Ein heftiger Reiz macht leichte Bewegungen aller

Extremitäten, der Brust und des Bauches. Sonst liegt das Thier ruhig da, athmet nicht und macht auch sonst von selbst keine Bewegung.

- 12 Uhr 45 Min. Zum ersten Male werden leichte Athembewegungen an den Nasenlöchern mit schwachem Heben und Senken des Kopfes wahrgenommen. Augen treten mehr vor, Lider öffnen sich etwas.
 - 1 Uhr. Herz 27mal. Reflexe kräftiger, Athmen unregelmässig, schwach. Bewegt sich nicht von selbst.
 - 6 Uhr 30 Min. Macht auf Reize ausgezeichnete Bewegungen zum Hüpfen, welches aber noch nicht gelingt. Auf den Rücken gelegt, versucht der Frosch sich umzuwenden, was auch nicht geht. Augen offen. Herz 40mal. Keine Bewegungen von selbst.
11. April 10 Uhr. Der Frosch wird Morgens in sitzender Stellung gefunden, nachdem er bisher immer noch platt auf dem Bauche gelegen hatte mit schlaffen Extremitäten, hüpfet jetzt und wendet sich um, bewegt sich jedoch nicht ohne Antrieb. Herz 46. Respiration lebhaft.
- Abends 6 Uhr ist das Thier von einem gesunden Frosch ausser durch eine etwelche Apathie kaum zu unterscheiden."¹⁵⁰

Kölliker kommentiert diesen Versuch folgendermaßen:

"Durch meinen dritten Versuch ist wohl zum ersten Mal sicher und experimentell nachgewiesen, daß Nerven, die durch ein Gift vollkommen leistungsunfähig geworden sind, bei fortdauernder Circulation wieder ihre früheren Eigenschaften erlangen können, was wohl in keiner anderen Weise, als durch eine Elimination des Giftes oder eine sonstige Aenderung der alterirten Nerven auf dem Wege des Stoffwechsels zu denken ist."¹⁵¹

Nun möchte ich noch zwei Stellen aus Köllikers Arbeit zitieren, die zeigen, daß Kölliker (wie Bernard) die Wirkung von Curare mit der Lähmung der motorischen Nervenendigungen erklärt:

"Fragen wir nach Kenntniss der Einwirkung des Urari auf die Nervenapparate, worin eigentlich sein schädlicher Einfluß besteht, oder auch nur wie es auf die Nerven wirkt, so läßt sich nur eine ganz allgemeine Antwort geben. Da das Urari nachgewießeenermaßen die peripherischen Nerven

¹⁵⁰Ibidem, S. 13ff.

¹⁵¹Ibid., S. 15.

local afficirt, so liegt es am nächsten, anzunehmen, daß dasselbe, aus den Capillaren der Muskeln und Nervenstämme austretend, in die Nervenfasern selbst eindringe und dieselben alterire."¹⁵²

Und:

"In grellem Widerspruche zu den motorischen Nervenenden in den willkürlich beweglichen Muskeln sind die Erscheinungen, die man bei Vergiftungen mit Urari am Herzen beobachtet, vorausgesetzt, daß man von der Ansicht ausgeht, daß die rhythmischen Pulsationen des Herzens vom Nervensysteme abhängig seien. In diesem Falle muß, um die lange Fortdauer der Herzschläge zu erklären, angenommen werden, daß das Gift gewisse nervöse Apparate im Herzen nicht afficire, was, wenn auch möglich, doch nicht leicht zu beweisen ist."¹⁵³

Kühne untersuchte ab 1859 "die Endigungsweise der Nerven in den Muskeln"

In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts rückte der Blick auf die Übergangsstelle zwischen Nerv und Muskel bei vielen Forschern in den Mittelpunkt des Interesses. Durch Aufbieten aller Mikroskopierkünste versuchte man, bei Nerv-Muskel-Präparaten so genau wie möglich hinzusehen. Dabei tat sich Willy Kühne (1837-1900), Inhaber des Lehrstuhls für Physiologie in Heidelberg, mit etlichen Arbeiten hervor.¹⁵⁴ Es konnten die bei den verschiedenen Wirbeltierklassen unterschiedlichen 'Geweihformen' der Endverzweigung motorischer Nerven beschrieben und die Endplatte erkannt werden. In seiner Arbeit "Ueber die Endigung der Nerven in den Nervenhügeln der Muskeln" von 1864 schreibt Kühne:

" [...] Da die eigentliche Nervenendigung nunmehr als Platte bezeichnet werden soll, so dürfte es sich vielleicht noch besonders empfehlen, das umliegende Gebilde „den Nervenhügel“ zu nennen.

¹⁵²Ibid., S. 63.

¹⁵³Ibid., S. 58f.

¹⁵⁴Siehe z. B. Kühne, 1859, 1862, 1864, 1886.

Im Nervenhügel erkennt man besonders bei Vermeidung alles Druckes mit Leichtigkeit die eigenthümliche Nervenplatte. Die Untersuchungsmethode muss natürlich darauf gerichtet sein, das Organ in der lebenden noch zuckenden Muskelfaser betrachten zu können. Kaninchenmuskelfasern in frischem Kaninchenserum isolirt, und in der feuchten Kammer mit dem vorzüglichen Hartnack'schen System 8 besehen, zeigen die Nervenplatten in aller Deutlichkeit. Noch besser ist es indessen, mit Hartnack's Immersionssystem No. 10 zu arbeiten, das ebenfalls mit Vermeidung eines drückenden Deckglases benutzt werden kann. Zu dem Ende setzt man auf die Cylinderblending des Mikroskops, nach Entfernung des feineren Diaphragma, ein fast bis zum Boden abgesprengtes enges Becherglas, dessen abgeschliffener Rand mit einem sehr grossen Deckglase bedeckt wird. Auf den Boden des Gläschens wird zur Sättigung des eingeschlossenen Raumes mit Wasserdampf, etwas Wasser gegossen, hierauf das Präparat in einer Spur von Serum auf der unteren Fläche des Deckglases ausgebreitet, und dieses mit der reinen Fläche nach oben als Deckel auf das Glasschälchen gelegt. Auch die Anwendung von Reagentien ist bei dieser Vorrichtung nicht ausgeschlossen, da man sehr bequem das ganze Präparat mit einem Tröpfchen irgend welcher Flüssigkeit befeuchten kann, wo die Untersuchung dies erfordert. Die ganze Vorrichtung, die nur den Zweck hat, das Präparat vor jedem Druck zu schützen, ist übrigens bei der weiteren Untersuchung entbehrlich, und ich war nur genötigt sie anzuwenden, da mir daran lag, mittelst dieser Cautelen nachzuweisen, dass das Bild der Endplatte kein irgendwie künstlich erzeugtes sei."¹⁵⁵

Auch beim Menschen nahm Kühne die motorische Nervenendigung ins Visier.

"Die menschlichen Muskeln sind für die Untersuchung auf Nervenenden vielleicht die ungeeignetsten, wegen des darin enthaltenen sehr dichten intermuskulären Bindegewebes. Ich habe die Muskeln eines so eben amputirten Vorderarmes und ferner die Muskeln seit kurzem Verstorbener (Tuberculose), Intercostalmuskeln, Pectoralis, Rückenmuskeln und den Gastrocnemius untersucht. Trotz der Todtenstarre ist es auch hier noch möglich, die Endplatten der Nervenhügel in aller Deutlichkeit zu sehen."¹⁵⁶

Mit den verfügbaren präparativen und lichtmikroskopischen Möglichkeiten konnte jedoch nicht entschieden werden, ob zwischen Nerv und Muskel ein Cytoplasmakontinuum gegeben ist oder nicht. Und so häufen sich gegen Ende von Kühnes Arbeit die Fragezeichen:

¹⁵⁵Kühne, 1864, S. 209f.

¹⁵⁶Ibidem, S. 210.

"Sollte vielleicht die Platte [...] ein Loch haben, das in einen feinen durch den ganzen Axencylinder laufenden Kanal führt?"¹⁵⁷ Und "sollten am Ende doch diejenigen Recht haben, welche meinen, die nervöse Substanz gehe direct über in die contractile?"¹⁵⁸

Ohne gesicherte Kenntnisse hierüber war natürlich nicht ernsthaft daran zu denken, "die Frage zu beantworten, wie der gereizte Nerv die contractile Substanz zur Zuckung erregt."¹⁵⁹ Äußerungen dazu hatten deshalb eher spekulativen Charakter. Emil Du Bois-Reymond¹⁶⁰ (1818-1896), *der* Elektrophysiologe des 19. Jahrhunderts, machte 1877 im zweiten Band seiner beeindruckenden "Gesammelte[n] Abhandlungen zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysik" zwei Vorschläge:

"Die Dazwischenkunft der Endplatte verbietet, an unmittelbare Fortsetzung eines unbekanntes Molecularvorganges von der erregten Nervensubstanz auf die Muskelsubstanz zu denken. Von bekannten Naturprocessen, welche nun noch die Erregung vermitteln könnten, kommen, soviel ich sehe, in Frage nur zwei. Entweder müsste an der Grenze der contractilen Substanz eine reizende Secretion, in Gestalt etwa einer dünnen Schicht von Ammoniak oder Milchsäure¹⁶¹ oder einem anderen, den Muskel heftig erregenden Stoffe stattfinden. Oder die Wirkung müsste elektrisch sein."¹⁶²

Dale meinte 1937 daraus erkennen zu können, daß Du Bois-Reymond einer chemischen Transmission der Nervenwirkung den Vorzug gab:

"[...] but the whole passage gives the impression that he regards a chemical mechanism as the more likely."¹⁶³

¹⁵⁷Ibid., S. 218.

¹⁵⁸Ibid., S. 218.

¹⁵⁹Ibid., S. 219.

¹⁶⁰Wissenschaftler hugenottischer Abstammung; ab 1858 Nachfolger von Johannes Müller auf dem Berliner Lehrstuhl für Physiologie. (Siehe Asimov, 1973, S. 284f.)

¹⁶¹Diese Stoffe hatte der Chemiker Justus von Liebig (1803-1873) 1847 im Muskel nachgewiesen. (Siehe Brazier, 1959, p. 24.)

¹⁶²Du Bois-Reymond, 1877, S. 700.

¹⁶³Dale, 1937, p. 4P.

Und folglich reklamierte Dale "Du Bois-Reymond's priority in suggesting a chemical mechanism of transmission"¹⁶⁴.

Kühne selbst, in seiner ins Englische übersetzten Croonian Lecture "On the Origin and the Causation of Vital Movement (Ueber die Entstehung der vitalen Bewegung)" von 1888, schien mit rhetorischen Fragen wie

"[...] is it quite impossible that a nerve only throws a muscle into contraction by means of its currents of action?"¹⁶⁵

eher eine elektrische Erregung des Muskels zu favorisieren.

Ende des 19. Jahrhunderts - Entstehung der Konzepte von Neuron und Synapse

Klarheit nicht nur in die Frage des Nerv-Muskel-Kontaktes brachte erst die Neuronentheorie (auch Neuronendoktrin genannt), deren Geburtsjahr meist mit 1891 beziffert wird. Im Rahmen dieser Arbeit kann natürlich nicht auf alle Details der Auseinandersetzung zwischen den sogenannten Retikularisten¹⁶⁶ und Neuronisten¹⁶⁷ im 19. Jahrhundert und darüber hinaus eingegangen werden. Hierzu sei die Spezialliteratur empfohlen, wie zum Beispiel Armando Andreolis Beitrag "Zur geschichtlichen Entwicklung der Neuronentheorie" von 1961 oder Gordon M. Shepherds 1991 erschienenes Buch "Foundations of the Neuron Doctrine".

Bereits 1839 hatte Theodor Schwann (1810-1882) sein die Zellenlehre begründendes Werk "Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen" veröffentlicht. Die Anwendung der Zellentheorie auf das Nervensystem erwies sich jedoch als schwierig. Nervenzellen wurden zwar gesehen und als solche erkannt. Bei der Beurteilung dessen, was Nervenfasern sind, waren die Meinungen dann aber geteilt. "Viele Histologen hielten die Nervenfasern für das Produkt mehrerer aneinander gefügter Zellen (Theorie der

¹⁶⁴Ibidem.

¹⁶⁵Kühne, 1888, p. 446.

¹⁶⁶Deren Hauptvertreter war der italienische Histologe Camillo Golgi.

¹⁶⁷Deren Hauptvertreter war der spanische Histologe Santiago Ramón y Cajal.

Zellketten). Tatsächlich zeigt sich ja im Lichtmikroskop, daß viele Nervenfasern von kernhaltigen Zellen (den Schwannschen Zellen) umhüllt sind."¹⁶⁸ Die Retikulumtheorie sah im Nervensystem ein syncytiales Kontinuum, ein Verschmelzungsprodukt von Zellen ohne Unterbrechung durch Membranen.

Die Neuronentheorie als Vorstellung vom Aufbau des Nervensystems aus diskreten Einheiten, den Nervenzellen, die lediglich miteinander in 'Berührungskontakt' treten, erhielt ihre Stütze von verschiedenen Seiten. Der große spanische Neurohistologe Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) konnte mit Hilfe einer von Camillo Golgi (1843-1926) entwickelten Färbemethode einzelne Nervenzellen selektiv anfärben und mit allen ihren Ausläufern (und Begrenzungen) sichtbar machen. Auch die beiden Schweizer Wilhelm His (1831-1904) und Auguste Forel (1848-1931) leisteten entscheidende Beiträge zur Sache. His konnte bei Studien der Embryonalentwicklung des Nervensystems das Auswachsen der Faserfortsätze aus Nervenzellkörpern beobachten. Und Forel kam durch die Beobachtung selektiver Degenerationen nach Neurosektionen zur Gewißheit, daß das Nervensystem kein Kontinuum sein kann.

Alle diese Erkenntnisse waren Ende der 1880er Jahre publiziert. Und von allen drei genannten (und anderen) Wissenschaftlern war gefordert worden, daß man sich das Nervensystem als aus getrennten Einheiten, den Nervenzellen, aufgebaut vorstellen müsse. Trotzdem konnte der deutsche Anatom Wilhelm von Waldeyer-Hartz (1836-1921) mit seinem 'review' "Ueber einige neuere Forschungen im Gebiete der Anatomie des Centralnervensystems" von 1891 fast den größeren Nachruhm erlangen. Und das, indem er für die zelluläre Einheit des Nervensystems den Begriff 'Neuron' einführte, "wobei er schlicht das alte griechische Wort *neuron* verwendete, das schon Herophilus im antiken Alexandrien zur Bezeichnung von Nerven verwendet hatte."¹⁶⁹ Am Ende einer mehrteiligen Aufsatzfolge in der "Deutsche[n] Medicinische[n] Wochenschrift", in der er alle bekannten Befunde angeführt hatte, kam Waldeyer-Hartz zur Aufstellung der beiden folgenden "Hauptsätze":

"I. Die Axencylinder sämtlicher Nervenfasern (motorische, secretorische, sensible und sensorische, centrifugal oder centripetal leitende) haben sich als direkt von Zellen ausgehend erwiesen. Ein Zusammenhang mit einem Fasernetzwerke, bezw. ein Ursprung aus einem solchen findet nicht statt."¹⁷⁰

¹⁶⁸Florey, 1992, S. 366.

¹⁶⁹Florey, 1994, S. 179.

¹⁷⁰Waldeyer-Hartz, 1891, S. 1352.

Und:

"II. Alle diese Nervenfasern enden frei, mit „Endbäumchen“ (Kölliker), ohne Netz- oder Anastomosenbildung."¹⁷¹

Und Waldeyer vereinte die beiden Sätze "in ein allgemeines kurz zu fassendes Grundgesetz von grosser Tragweite":

"Das Nervensystem besteht aus zahlreichen untereinander anatomisch wie genetisch nicht zusammenhängenden Nerveneinheiten (Neuronen). Jede Nerveneinheit setzt sich zusammen aus drei Stücken: der Nervenzelle, der Nervenfasern und dem Faserbäumchen (Endbäumchen). Der physiologische Leitungsvorgang kann sowohl in der Richtung von der Zelle zum Faserbäumchen als auch umgekehrt verlaufen. Die motorischen Leitungen verlaufen nur in der Richtung von der Zelle zum Faserbäumchen, die sensiblen bald in der einen, bald in der anderen Richtung."¹⁷²

Obwohl Anatom, formulierte Waldeyer auch die physiologische Konsequenz der Neuronentheorie für die Übertragung des Nervenimpulses:

"Die Uebertragungen finden also nicht per continuitatem, sondern höchstens per contiguitatem durch Berührung oder auch durch Ausstrahlung von einem freien Ende auf das andere, wie man wohl sagen könnte, statt [...]."¹⁷³

Der englische Neurophysiologe Sir Charles Scott Sherrington (1857-1952) prägte dann 1897 den ebenfalls aus dem Griechischen hergeleiteten zukunftssträchtigen Terminus 'Synapse'. Die oft zitierte Stelle aus der revidierten 7. Auflage von Michael Fosters Lehrbuch "A Text-Book of Physiology", wo Sherrington das Kapitel über das ZNS schrieb, lautet:

"So far as our present knowledge goes, we are led to think that the tip of a twig of the aborescence is not continuous with but merely in contact with the substance of the dendrite or cell body on which it impinges. Such a special connection of one nerve cell with another might be called a synapse."¹⁷⁴

¹⁷¹Ibidem, S. 1352.

¹⁷²Ibid., S. 1352f.

¹⁷³Ibid., S. 1352.

¹⁷⁴Sherrington, 1897, zitiert nach Shepherd, 1991, S. 228.

Langley postulierte um 1905 die Existenz von "receptive substances"

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts deuteten immer mehr Fakten darauf hin, daß Nerven durch Freisetzung chemischer Substanzen ihre Wirkung entfalten könnten. Einige wichtige Arbeiten hierzu möchte ich ansprechen.

Der damalige M. A. Thomas Renton Elliott (1877-1961) machte in Cambridge bereits als "George Henry Lewes Student in Physiology" seine ersten Beobachtungen "on the action of adrenalin", die er in einer 'preliminary communication' von 1904 und einem ausführlichen 'paper' von 1905 mitteilte. Die Auswirkungen der Entfernung der Nebennieren bei Säugetieren und seine Schlußfolgerungen daraus schildert Elliott so:

"I have repeated the experiment of clean excision of the suprarenal glands and find that the animal, when moribund, exhibits symptoms that are referable to a hindrance of the activities of those tissues especially that are innervated by the sympathetic. They lose their tone; and may even fail to respond to electrical stimulation of the sympathetic nerves. [...]"

This marked functional relationship of the suprarenals to the sympathetic nervous system harmonises with the morphological evidence that their medulla and the sympathetic ganglia have a common parentage. And the facts suggest that the sympathetic axons cannot excite the peripheral tissue except in the presence, and perhaps through the agency, of the adrenalin or its immediate precursor secreted by the sympathetic paraganglia."¹⁷⁵

Elliott stellte fest, daß Adrenalin im Gegensatz zu Nicotin auf *Ganglien* des Sympathikus nicht erregend wirkt. "Its effective action is localised at the periphery."¹⁷⁶

An glatter Muskulatur, bei der er operativ den sympathisch innervierenden Nerven entfernt hatte, fand Elliott weiterhin eine hohe oder gar erhöhte Adrenalinempfindlichkeit:

¹⁷⁵Elliott, 1904.

¹⁷⁶Ibidem.

"I find that even after such complete denervation, whether of three days' or ten months' duration, the plain muscle of the dilatator pupillæ will respond to adrenalin, and that with greater rapidity and longer persistence than does the iris whose nervous relations are uninjured."¹⁷⁷

Weiterhin ausgehend von der Tatsache, daß Adrenalin auf nicht vom Sympathikus innervierte Muskeln keine Wirkung hat, schlug Elliott (nach allgemeinem Dafürhalten als erster) Adrenalin als peripheren Transmitter des sympathischen Nervensystems vor. Und er schrieb den sympathisch innervierten Muskeln einen Mechanismus zu, "the function of which is to receive and transform the nervous impulse." Hier das Zitat im Zusammenhang:

"[...] since adrenalin does not evoke any reaction from muscle that has at no time of its life been innervated by the sympathetic, the point at which the stimulus of the chemical excitant is received, and transformed into what may cause the change of tension of the muscle fibre, is perhaps a mechanism developed out of the muscle cell in response to its union with the synapsing sympathetic fibre, the function of which is to receive and transform the nervous impulse. Adrenalin might then be the chemical stimulant liberated on each occasion when the impulse arrives at the periphery."¹⁷⁸

Dieser von Elliott vorgeschlagene "mechanism" klingt schon ziemlich nach dem, was man sich unter Rezeptorfunktion vorstellt und dessen ausführlichere Konzeption (für die Neurophysiologie)¹⁷⁹ John Newport Langley (1852-1925) mit seiner Veröffentlichung von 1905 und gehaltener Croonian Lecture von 1906 zugeschrieben wird. Diese gedankliche Verwandtschaft kommt nicht von ungefähr, denn Langley war seit 1903 Professor der Physiologie in Cambridge und damit Elliotts Lehrer. Langley untersuchte bei Hühnern und Fröschen die Reaktion von Skelettmuskeln auf Nicotin- und Curareapplikation. Die Zusammenfassung seiner Versuchs- und Gedankenschritte überlasse ich am besten seinen eigenen Worten:

¹⁷⁷Ibid.

¹⁷⁸Ibid.

¹⁷⁹In dem anderen Zusammenhang der Spezifität der Antigen-Antikörper-Reaktion hatte der deutsche Bakteriologe Paul Ehrlich (1854-1915) den Begriff des Rezeptors entwickelt, was Langley durchaus bekannt war (Siehe Langley, 1905, p. 399.). Von Ehrlich stammt das Dogma "corpora non agunt nisi fixata" (Stoffe reagieren nicht, wenn sie nicht gebunden sind). Dazu siehe Fuhrmann, 1994, S. 106f.

"Nicotine causes in certain muscles of the fowl prolonged contraction. The muscular contraction is also obtained after section of the nerves to the muscle and after paralysis of the nerves by nicotine or by curari.

The nicotine contraction is diminished by injection of a sufficient dose of curari. The two poisons are mutually antagonistic as regards stimulating effects on the muscles; but the action of nicotine is more powerful than that of curari. [...]

Degeneration of the nerves supplying the muscles leaves essentially unaltered the effects described above [...].

Since there is evidence that the axon-endings in skeletal muscle degenerate after section of the nerves supplying the muscle, I conclude that nicotine and curari do not act on the axon-endings but on the muscle itself. Further, since both nicotine and curari prevent nervous impulses from affecting the contractile substance, but do not prevent the muscle from contracting on direct stimulation, I conclude that the poisons do not act directly on the contractile substance, but on other substances in the muscle which may be called receptive substances. [...]

Thus there is evidence that the majority of substances which are ordinarily supposed to act upon nerve-endings (as nicotine, curari, atropine, pilocarpine, strychnine) act upon the receptive substances of the cells."¹⁸⁰

Damit hatte die physiologische Curareforschung (hinsichtlich der Bestimmung des Angriffspunktes von Curare) im Jahr 1905 endlich wieder den Stand von 1781 erreicht! Damals war, wie in dieser Arbeit bereits aufgezeigt, Felice Fontana zu der gut begründeten Vorstellung gelangt, daß Curare nicht auf die Nerven(enden) wirkt, sondern "das Principium der Reizbarkeit der Muskeln angreift"¹⁸¹. Aber das war Langley wohl längst nicht mehr bekannt. Denn wie aus den umfangreichen Referenzangaben im Druck seiner Croonian Lecture hervorgeht, reichte Langleys Literaturkenntnis nur bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts, zu den Arbeiten Bernards und Köllikers, zurück. So können also wissenschaftliche Erkenntnisse im Verlauf der Geschichte verlorengehen bzw. müssen von neuem erarbeitet werden!

¹⁸⁰Langley, 1905, p. 410f.

¹⁸¹Fontana, 1781; zitiert nach der deutschen Übersetzung von 1787, S. 313.

Langley dehnte den Geltungsbereich seiner Rezeptorhypothese¹⁸² gleich noch weiter aus:

"And as adrenalin, an internal secretion, acts upon receptive substance, it is probable that secretin, thyroïdin, and the internal secretion formed by the generative organs, also act on receptive substances, although in these cases the cells may be unconnected with nerve fibres."¹⁸³

Langley verstand seine Theorie als allgemeinen Beitrag zur Komplexität der Zelle¹⁸⁴:

"So we may suppose that in all cells two constituents at least are to be distinguished, a chief substance, which is concerned with the chief function of the cell as contraction or secretion, and receptive substances which are acted upon by chemical bodies and in certain cases by nervous stimuli. The receptive substance affects or is capable of affecting the metabolism of the chief substance."¹⁸⁵

Und noch ein letztes Langley-Zitat:

"And, to put the matter in more general terms, I consider that a cell may make motor or inhibitory receptive substances or both, and that the effect of a nervous impulse depends upon the proportion of the two kinds of receptive substance which is affected by the impulse."¹⁸⁶

Der englische Pharmakologe Walter Ernest Dixon äußerte in seinen Veröffentlichungen von 1906 und 1907 ähnliche Vorstellungen wie Langley und Elliott. Bei seinen Versuchen zur Hemmung des Herzschlags durch den Nervus vagus war er zu der Ansicht gelangt, daß das Herz eine Substanz ("proinhibitin") enthalten müßte, die als Resultat der Erregung des Vagus in eine andere Substanz ("inhibitin") umgewandelt würde. Dieses "inhibitin" wirke auf die kontraktile Substanz und führe zum Herzstillstand.¹⁸⁷ Hatte Elliott Adrenalin als Transmitter des sympathischen Nervensystems vorgeschlagen, so sprach Dixon Muscarin (oder einer muscarinartigen Substanz) die gleiche Funktion beim parasymphathischen Nervensystem zu.

Reid Hunt und René de M. Taveau, zwei amerikanische Pharmakologen, untersuchten ebenfalls 1906 die blutdrucksenkende Wirkung von einigen Cholinderivaten und erkannten dabei die außerordentlich hohe Potenz von Acetylcholin:

¹⁸²"Bis zu den sechziger Jahren war die Suche nach Rezeptoren erfolglos verlaufen, das Konzept des Rezeptors hatte bis dahin nur durch kinetische Studien eine Stütze erhalten. Endlich konnten in den letzten zwanzig Jahren zahlreiche hochspezifische Strukturen identifiziert, charakterisiert und dargestellt werden. Somit wurde das Konzept des Rezeptors, das von Ehrlich und Langley zur Erklärung spezifischer Wirkungen vorgeschlagen worden ist, vollkommen bestätigt." (Fuhrmann, 1994, S. 107f.)

¹⁸³Langley, 1905, p. 411.

¹⁸⁴Siehe z. B. Langley, 1906, p. 194.

¹⁸⁵Langley, 1905, p. 411.

¹⁸⁶Ibidem, p. 412.

¹⁸⁷Siehe Dixon, 1906.

"Acetylcholin [...] is a substance of extraordinary physiological activity. In fact, I think it safe to state that, as regards its effect upon the circulation, it is the most powerful substance known. It is one hundred thousand times more active than nitro-glycerine; it is a hundred times more active in causing a fall of blood pressure than is adrenalin in causing a rise. I shall quote a few typical results.

Thus in an experiment upon a rabbit (weighing nearly 3 kilos), considerably less than 1 c.cm. of a solution about 1 to 5,000 caused the blood pressure to fall from 152 to 36 mm. of mercury, a fall of 116 mm.; a very small fraction of 1 c.cm. caused it to fall 92 mm. (from 125 to 33 mm.). Less than 1 c.cm. of a solution not over 1 to 500 caused instant and final stoppage of the heart. Death from stoppage of the heart also resulted from 1 c.cm. of a solution 1 to 5,000 (0.5 mg.)."¹⁸⁸

Die Erklärung der Ergebnisse durch Hunt und Taveau klingt (besonders aus heutiger Perspektive) allerdings etwas dürftig:

"We have not determined the cause of the fall of blood pressure from acetylcholin, but from the fact that it can be prevented entirely by atropine, I am inclined to think that it is due to an effect upon the terminations of the vagus in the heart."¹⁸⁹

Dale, der selbst 1914 Acetylcholin aus Mutterkorn ("ergot") extrahiert und physiologisch untersucht hatte, war von der von Hunt und Taveau erkannten enormen blutdrucksenkenden Wirkung des Acetylcholins stark beeindruckt. Und Dale fand bei seinen Versuchen an Katzen die richtige Erklärung dafür:

"The depressor action of acetylcholine, even in very minute doses, was emphasised by Hunt and Taveau. They attributed this to weakening of the force of the heartbeat, finding that, with the very low range of dosage within which most of their observations were made, an effect on the rate was unusual. With "very large" doses (e.g. 0.04 mgm. in a rabbit) they observed "great slowing" of the rate. My own interpretation of the effects is somewhat different. With an extremely low range of dose (up to 0.001 mgm.) I agree in finding that the heartrate is little affected. The fall of blood-pressure which such doses produce I regard as a vasodilator effect, finding no evidence of a weakening of the heartbeat. The extent of the fall produced varies with the size of the dose, the anaesthetic used, and the state of tone of the arteries at the moment of injection. The arterial system

¹⁸⁸Hunt & Taveau, 1906, p. 1789.

¹⁸⁹Ibidem.

seems to be more responsive, and a fall therefrom obtainable with lower doses, when the animal is anaesthetised by ether, or by destruction of the brain, than when urethane is used. Even under identical conditions considerable individual variation is observable."¹⁹⁰

Dale fand, daß Acetylcholin so überzeugend die Wirkung parasymphathischer Nervenreizung reproduziert, daß er es als "parasympathomimetic" bezeichnete. Im Rückblick aus dem Jahr 1938 beschreibt Dale die Forschungssituation von 1914 so:

"Such was the position in 1914. Two substances were known, with actions very suggestively reproducing those of the two main divisions of the autonomic system; both for different reasons were very unstable in the body, and their actions were as a consequence of a fleeting character; one of them was already known to occur as a natural hormone. These properties would fit them very precisely to act as mediators of the effects of autonomic impulses to effector cells, if there were any acceptable evidence of their liberation at the nerve endings. The actors were named and the parts allotted; a preliminary hint of the plot had, indeed, been given ten years earlier, and almost forgotten; but only direct and unequivocal evidence could ring up the curtain, and this was not to come until 1921."¹⁹¹

1921 - Loewis erster Beweis einer chemischen Transmission der Nervenwirkung

Auch die Wissenschaftshistorikerin Mary A. B. Brazier beschreibt wie viele andere die Forschungssituation vor 1921 so:

"Direct experimental proof was lacking that a chemical substance excreted as a result of nerve stimulation would in fact activate a tissue in a similar way, although the hypotheses both for epinephrine in the sympathetic and acetylcholine in the parasympathetic system seemed highly plausible."¹⁹²

¹⁹⁰Dale, 1914, p. 150.

¹⁹¹Dale, 1938, zitiert nach Eccles, 1975, p. 219f.

¹⁹²Brazier, 1959, p. 25.

Und diesen Beweis, der die chemische Transmission einer Nervenwirkung zum eindrucksvoll demonstrierbaren Phänomen machte, erbrachte Otto Loewi (*1873 in Frankfurt am Main; †1961 in New York) 1920¹⁹³ im pharmakologischen Institut der Universität Graz mit einem Grundversuch von genialer Einfachheit.¹⁹⁴

In "Pflügers Archiv" veröffentlichte Loewi zwischen 1921 und 1936 insgesamt 14 Mitteilungen unter dem Titel "Über humorale Übertragbarkeit der Herznerve Wirkung". Die nur vierseitige epochale erste Mitteilung beginnt mit dem Aufzeigen der großen Dimension der Fragestellung:

"Der Mechanismus der Wirkung der Nervenreizung ist unbekannt. Mit Rücksicht darauf, daß gewisse Pharmaka fast identisch wirken wie die Reizung bestimmter Nerven, liegt die Möglichkeit vor, daß unter dem Einfluß der Nervenreizung Stoffe gebildet werden, die ihrerseits erst den Reizerfolg herbeiführen."¹⁹⁵

Seine "Methode" beschreibt Loewi folgendermaßen:

"Ich wählte das Kaltblüterherz, weil hier bei entsprechender Versuchsanordnung die Möglichkeit gegeben ist, infolge Reizung allenfalls entstehende Stoffe in einer geringen Menge von Füllflüssigkeit sich anreichern zu lassen und so nachweisbar zu machen.

Als Methode wählte ich die bekannte Herzkanülenmethode nach Straub mit der Modifikation, daß der linke Vagus mit herauspräpariert am Sinus hängen gelassen und über eine Elektrode gebrückt wurde. Wird der Nerv feucht gehalten und die Reizung mitunter, wenn auch nur kurz unterbrochen, so bleibt er oft viele Stunden lang erregbar.

Die Ringersche Flüssigkeit enthielt 0,6% NaCl, 0,01% KCl, 0,02% $\text{CaCl}_2 + 6 \text{H}_2\text{O}$, 0,05% NaHCO_3 . Es wurde dauernd Sauerstoff eingeleitet. Die Versuche wurden an meist frischgefangenen

¹⁹³Veröffentlichung 1921.

¹⁹⁴Nachdem Loewi bereits 1903 mit Walter M. Fletcher aus Cambridge die Möglichkeit diskutiert hatte, daß Nerven bei Reizung an ihren Enden Stoffe freisetzen und darüber wirksam werden könnten, damals jedoch keine Möglichkeit gesehen hatte, diese Hypothese zu testen, will er in der Osternacht 1920 die Versuchsmöglichkeit geträumt haben:

"The night before Easter Sunday of that year I awoke, turned on the light, and jotted down a few notes on a tiny slip of thin paper. Then I fell asleep again. It occurred to me at six o'clock in the morning that during the night I had written down something most important, but I was unable to decipher the scrawl. The next night, at three o'clock, the idea returned. It was the design of an experiment to determine whether or not the hypothesis of chemical transmission that I had uttered seventeen years ago was correct. I got up immediately, went to the laboratory, and performed a simple experiment on a frog heart according to the nocturnal design." (Loewi, 1960, p. 182.)

¹⁹⁵Loewi, 1921, S. 239.

Esculenten (10 Versuche), Temporarien (4 Versuche) und gemeinen Kröten (4 Versuche) im Februar und März ausgeführt."¹⁹⁶

Eine Reizung des zum parasympathischen Nervensystem gehörenden Nervus vagus führt bei Fröschen in der Regel zu einer Verminderung von Schlagfrequenz und Kontraktionsstärke des Herzens, das wußte man auch schon *vor* Loewi. Was tat Loewi? Er reizte den Vagus intervallisch und pipettierte während der Vagusreizperioden (und zur Kontrolle auch während der Normalperioden) Proben des Perfusionsmediums ab. "Nachdem das Herz von der Vagusreizung sich wieder erholt hatte, wurde es abwechselnd mit den Füllungen der beiden Perioden beschickt: die Füllung der Normalperiode wirkte nicht anders als wie frischer 'Ringer', war also ohne irgend einen Einfluß. Wurde aber der Ringer der Vagusreizperiode eingefüllt, so trat regelmäßig eine deutliche negativ inotrope mitunter dazu noch eine negativ chronotrope Wirkung ein."¹⁹⁷ Auch einem anderen Froschherz übertragen wirkte die Füllflüssigkeit einer Vagusreizperiode hemmend auf dessen Aktivität. In allen diesen Fällen wie im Fall direkter Nervenreizung konnte die Wirkung durch Atropin behoben werden. Da der Nervus vagus bei Amphibien auch sympathische Fasern enthält, erhielt Loewi besonders bei Verwendung von Krötenherzen nach Vagusreizung auch Resultate mit einer Steigerung von Pulsgröße und Pulsfrequenz. Doch auch hier ließ sich eben dieser Effekt der Nervenreizung zusammen mit dem Perfusionsmedium auf ein anderes Herz übertragen.

Diese Schlüsse konnte Loewi am Ende seiner I. Mitteilung ziehen:

"Die Versuche lehren, daß unter dem Einfluß der Reizung der herzhemmenden und -fördernden Nerven Stoffe vom gleichen Wirkungscharakter, wie er der Nervenreizung eignet, in der Füllflüssigkeit des Herzens nachweisbar werden. Es werden also unter dem Einfluß der Nervenreizung diese Stoffe gebildet oder abgespalten oder sie waren vorgebildet und die Zellen werden erst dafür durchgängig. Was die Bedeutung dieser Stoffe anbetrifft, so liegen zwei Möglichkeiten vor: einmal könnten sie unabhängig von der Art der mechanischen Herztätigkeit direkt unter dem Einfluß der Nervenreizung entstehen und ihrerseits die spezifische Reaktion des Herzens auf den Nervenreiz, der danach nur mittelbar wirksam wäre, auslösen. Wenn ihre Wirkung bei der gewählten Versuchsanordnung quantitativ hinter der der Nervenreizung zurückbleibt, so darf das nicht Wunder nehmen, da

¹⁹⁶Ibidem.

¹⁹⁷Loewi, 1921, S. 240.

anzunehmen ist, daß nur ein geringfügiger Anteil der in oder an der Zelle gebildeten bez. abgespaltnen Stoffe in die Flüssigkeit übergeht, andererseits diese eine hochgradige Verdünnung bewirkt. Zum andern liegt die Möglichkeit vor, daß die Stoffe nur Produkte der durch die Nervenreizung ausgelösten besonderen Art der Herztätigkeit sind; in diesem Fall würden sie also gewissermaßen nur zufällig identisch wirken wie die Nervenreizung."¹⁹⁸

Die zweite von Loewi genannte Möglichkeit konnte er schon in seiner II. Mitteilung zumindest für den von ihm sogenannten Acceleransstoff ausschließen.¹⁹⁹

Die Wirkung des Nervus vagus auf den Herzschlag und auch die Möglichkeit einer chemischen Vermittlung derselben war schon lange vor Loewi untersucht worden. Seit Sidney Ringer, der Vater der gleichnamigen physiologischen Lösung, in seinen Arbeiten von 1882 und 1883 festgestellt hatte, daß die Kontraktionen eines sich in alkalischer Natriumchloridlösung befindenden Schildkrötenherzens bei Hinzufügen von auch nur kleinen Mengen von Kaliumchlorid schwächer werden und bald aufhören, war die Möglichkeit ins Auge gefasst worden, daß der Nervus vagus bei Reizung Kalium freisetzen könnte.²⁰⁰ Auch zur Kalium-Frage konnte Loewi schon in seiner ersten Mitteilung Stellung nehmen:

"Was die Frage nach dem Charakter der Stoffe anbetrifft, so ist bis jetzt nur auszuschließen, daß es sich bei dem Vagusreizprodukt um Kalium handelt, da gesteigerte Kaliumwirkung durch das in unseren Versuchen wirksame Atropin sich nicht beheben läßt."²⁰¹

Loewi war in seinen schulmäßig-beispielhaften Mitteilungen "Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung" sehr vorsichtig im Ziehen von nicht hundertprozentig abgesicherten Schlüssen.²⁰² Zu vorsichtig sogar für seinen Freund²⁰³ und Nobelpreisträgerkollegen des Jahres 1936 Henry Dale. Dieser schreibt 1963 in einem Nachruf auf Loewi:

¹⁹⁸Ibidem, S. 242.

¹⁹⁹Siehe Loewi, 1922, S. 212.

²⁰⁰Dazu siehe Bottazzi, 1896; Martin, 1904; Howell, 1906; Howell & Duke, 1908.

²⁰¹Loewi, 1921, S. 242.

²⁰²Dies war nicht auf allen Gebieten so. Umrath weist auf einen Schatten in der Vita dieses vor der wissenschaftlichen Nachwelt so groß dastehenden Mannes hin: "Bei dieser Vorsicht in der Veröffentlichung der Ergebnisse der Vagusreizung auf das Herz hat Loewi seit 1925 meistens gemeinsam mit H. Häusler eine Reihe von Arbeiten über Insulin und Glykämie publiziert, die er dann 1929 widerrufen mußte. Die von Häusler durchgeführten Versuche konnten im Ausland nicht reproduziert werden. Loewi schickte daraufhin Häusler in die betreffenden Institute, und auch Häusler konnte dort und auch später in Graz seine früheren Versuche nicht reproduzieren." (Umrath, 1984, S. 18.)

²⁰³Für einen Einblick in die Freundschaft zwischen Loewi und Dale siehe Loewi, 1955 und Dale, 1963.

"I was inclined to rally Loewi on what seemed to me his excessive caution, at that early stage, in referring to the transmitters, which he had demonstrated, simply as "Vagusstoff" and "Acceleransstoff", and avoiding any mention of their suggestive similarities to acetylcholine and adrenaline respectively."²⁰⁴

Erst in der X. Mitteilung schreibt Loewi (nun gemeinsam mit E. Navratil):

"Andererseits wird durch den Befund, daß Wirkungsbild, Wirkungsablauf sowie Art und Ausmaß der Wirkungsauflösung durch die Fermenttätigkeit des Herzextrakts bei Vagusstoff und Acetylcholin völlig gleichartig sind, die schon früher von uns geäußerte Vermutung, in hohem Maße gestützt, daß der Vagusstoff ein Cholinester sei."²⁰⁵

Und erst in einer Fußnote am Ende derselben Arbeit liest man:

"Bei der außerordentlich starken Wirksamkeit des Vagusstoffes könnte sogar daran gedacht werden, daß er Acetylcholin ist."²⁰⁶

Zum Schluß und als gutes Beispiel für die gedankliche Schärfe und sprachliche Prägnanz dieser Loewischen Arbeiten, die im übrigen nie von ausufernder Länge sind, möchte ich noch Loewis und Navratils Zusammenfassung der VI. Mitteilung zitieren, die der Bestimmung des Angriffspunkts von Atropin diene:

"Der Inhalt von Vagusreizperioden von einem Herzen, das vorgängig soweit atropinisiert wurde, daß jeder mechanische Vagusreizerfolg entfällt, führt bei einem vorgängig nicht atropinisierten Herzen zu einer - mittelst Atropin behebbaren - Vaguswirkung von gleichem Ausmaß wie der Inhalt der Vagusreizperioden, die vor der Atropinisierung des Spenderherzens gewonnen wurden. Der Vagus hat also bei Gegenwart von Atropin seine stoffproduzierende Funktion behalten: Das Atropin hat demnach keinerlei lähmende Wirkung auf den Vagus. Es wirkt vielmehr ausschließlich derart, daß es die Wirkung des bei Vagusreizung produzierten spezifischen Stoffes hindert."²⁰⁷

²⁰⁴Dale, 1963, p. 7f.

²⁰⁵Loewi & Navratil, 1926, S. 688.

²⁰⁶Ibidem.

²⁰⁷Loewi & Navratil, 1924, S. 134.

1938 wurde der jüdischstämmige Otto Loewi durch die Nationalsozialisten seines Lehrstuhls in Graz enthoben und inhaftiert; ein Schicksal, das er mit vielen anderen bedeutenden Wissenschaftlern und Künstlern seiner Zeit teilte. Schließlich durfte er das Deutsche Reich verlassen und konnte - über Zwischenstation bei seinem Freund Henry Dale in England - in die USA emigrieren. Unter welchen Bedingungen, das beschreibt Loewi an seinem Lebensende in "An Autobiographic Sketch":

"Forced by the Nazi authorities to leave Austria, I departed from Graz on September 28, 1938, for London. Before leaving, in the presence of Gestapo men, I had to order the Swedish bank in Stockholm to transfer the Nobel prize money, deposited with the bank in 1936, to a prescribed Nazi-controlled bank."²⁰⁸

Mit Acetylcholin wurde die erste Transmittersubstanz entdeckt, unter so entscheidender Beteiligung von Otto Loewi. Über dessen epochale Veröffentlichung von 1921 schreibt Mary Brazier:

"From this classic observation, one of the landmarks of physiology, experimentation spread out to the examination of other tissues, other nerves, and other mediators and inhibitors, and forms one of the wide fields of today's research."²⁰⁹

Diese Einschätzung von 1959 scheint mir 1995 an Gültigkeit nichts verloren zu haben.

"Ich selbst werde, wenn ich einst mit einem ruhigeren Geiste eben diese Materie wieder vornehme, noch viele selbst wichtige Dinge hinzusetzen können, welche mir das erste mal entwischt sind, und andere verbessern, die ich jetzt gut beobachtet zu haben glaube."²¹⁰

Felice Fontana, 1787

²⁰⁸Loewi, 1960, p. 186.

²⁰⁹Brazier, 1959, p. 25.

²¹⁰Fontana, 1787, S. 399.

Literatur

- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., und Watson, J. (1990): *Molekularbiologie der Zelle*. 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, 1490 S.
- Andreoli, A. (1961): Zur geschichtlichen Entwicklung der Neuronentheorie.
In Basler Veröffentlichungen zur Geschichte der Medizin und der Biologie. Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart, 88 S.
- Asimov, I. (1973): *Biographische Enzyklopädie der Naturwissenschaften und der Technik*. Herder, Freiburg/Basel/Wien, 640 S.
- Awapara, J., Landua, A. J., Fuerst, R. and Seale, B. (1950): Free g-aminobutyric acid in brain. *Journal of Biological Chemistry* 187, 35-39.
- Bancroft, E. (1769): *An essay on the natural history of Guiana, in South America. Containing a description of many curious productions in the animal and vegetable systems of that country. Together with an account of the religion, manners, and customs of several tribes of its Indian inhabitants. Interspersed with a variety of literary and medical observations. In several letters from a gentleman of the medical faculty during his residence in that country*. T. Becket and P. A. De Hondt, London.
Deutsche Ausgabe (1769): *Naturgeschichte von Guiana in Süd-Amerika. Worinn von der natürlichen Beschaffenheit und den vornehmsten Naturproducten des Landes, ingleichen der Religion, Sitten und Gebräuchen verschiedener Stämme der wilden Landes-Einwohner, Nachricht ertheilet wird. In vier Briefen von Eduard Bancroft, Esq. Aus dem Englischen*. J. Dodsley und Compagnie, Frankfurt und Leipzig, 248 S.
- Bazemore, A. W., Elliott, K. A. C. and Florey, E. (1956): Factor I and g-aminobutyric acid. *Nature* 178, 1052-1053.
- Bazemore, A. W., Elliott, K. A. C. and Florey, E. (1957): Isolation of Factor I. *Journal of Neurochemistry* 1, 334-339.
- Bernard, C. (1855/56): *Leçons de physiologie expérimentale appliquée a la médecine*. Baillière, Paris, 2 vol.
- Bernard, C. (1857): *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. J. B. Baillière et fils, Paris, 488 p.
- Bernard, C. (1858): *Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux*. Baillière, Paris, 2 vol.
- Bernard, C. et Pelouze (1850): *Recherches sur le curare*. *Comptes rendus de l'Académie des sciences* 31, 533-537.

- Bottazzi, P. (1896): Sur le mécanisme d'action des sels de potassium sur le cœur. Archives de physiologie 5, 882-892.
- Brazier, M. A. (1959): The historical development of neurophysiology. In Field, J. (ed.): Handbook of Physiology, Neurophysiology, vol. 1. American Physiological Society, Washington, D. C., 1-58.
- Brocklesb(e)y, R. (? , 1722-1797): Versuche, die mit dem Gifte, womit die Indianer am Amazonenflusse ihre Pfeile vergiften, angestellt worden sind. Leskes Auserlesene Abhandlungen aus den philosophischen Transactionen 3, 337-?.
- Brodie, B. C. (1811): Experiments and observations on the different modes in which death is produced by certain vegetable poisons. Philosophical Transactions of the Royal Society of London 101, 178-208.
- Dale, H. H. (1914): The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 6, 147-190.
- Dale, H. H. (1933): Nomenclature of fibres in the autonomic system and their effects. Journal of Physiology 80, 10P-11P.
- Dale, H. H. (1935): Walter Ernest Dixon Memorial Lecture. - Pharmacology and Nerve-endings. Proceedings of the Royal Society of London M 28, 319-332.
- Dale, H. H. (1937): Du Bois-Reymond and chemical transmission. Journal of Physiology 91, 4P.
- Dale, H. H. (1937): Transmission of nervous effects by acetylcholine. Harvey Lectures 32, 229-245.
- Dale, H. H. (1938): Acetylcholine as a chemical transmitter substance of the effects of nerve impulses. The William Henry Welch Lectures, 1937. J. Mt. Sinai Hosp. 4, 401-429.
- Dale, H. H. (1963): In memoriam Otto Loewi. Ergebnisse der Physiologie 52, 1-19.
- Dekant, W. und Vamvakas, S. (1994): Toxikologie für Chemiker und Biologen. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg/Berlin/Oxford, 432 S.
- Dixon, W. E. (1906): Vagus inhibition. British Medical Journal (ii), p. 1807.
- Dixon, W. E. (1907): On the mode of action of drugs. Medical Magazine 16, p. 454.

- Du Bois-Reymond, E. (1877): Gesammelte Abhandlungen zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysik. Verlag von Veit & Comp., Leipzig, Band 2, 753 S.
- Eccles, J. C. (1946): An electrical hypothesis of synaptic and neuro-muscular transmission. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 47, 429-455.
- Eccles, J. C. (1949): A review and restatement of the electrical hypothesis of synaptic excitatory and inhibitory action. *Arch. Sci. Physiol.* 3, 567-584.
- Eccles, J. C. (1957): *The Physiology of Nerve Cells*. 1st ed., Johns Hopkins Press, Baltimore.
- Eccles, J. C. (1959): The development of ideas on the synapse. *In* Chandler, M. C. & Cranefield, P. F. (ed.): *The Historical Development of Physiological Thought*. New York, 39-66.
- Eccles, J. C. (1976): From electrical to chemical transmission in the central nervous system. *Notes and Records of the Royal Society* 30, 219-230.
- Elliott, T. R. (1904): On the action of adrenalin. *Journal of Physiology* 31, xx-xxi.
- Elliott, T. R. (1905): The action of adrenalin. *Journal of Physiology* 32, 401-467.
- Emmer, J. P. (1817): *De veneno americano*. Diss. inaug., Tübingen, 24 p.
- Fatt, P. and Katz, B. (1952): Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *Journal of Physiology* 117, 109-128.
- Florey, E. (1953): Über einen nervösen Hemmungsfaktor in Gehirn und Rückenmark. *Naturwissenschaften* 40, 295-296.
- Florey, E. (1954a): Über die Wirkung von Acetylcholin, Adrenalin, Nor-Adrenalin, Faktor I und anderen Substanzen auf den isolierten Enddarm des Flußkrebse *Cambarus clarkii* Girard. *Zeitschrift für vergleichende Physiologie* 36, 1-8.
- Florey, E. (1954b): An inhibitory and an excitatory factor of mammalian central nervous system, and their action on a single sensory neuron. *Archives Internationales de Physiologie* 62, 33-53.
- Florey, E. (1984): Synaptic and nonsynaptic transmission: a historical perspective. *Neurochemical Research* 9 (3), 413-427.
- Florey, E. (1992): Geschichte der Neurophysiologie. *In* *Lexikon der Biologie*, Herder, Freiburg/Basel/Wien, Band 10, 358-371.
- Florey, E. (1994): Von der Ganglienkugel zum Neuron - historische Perspektiven der Neurobiologie. *Biologisches Zentralblatt* 113 (2), 169-184.

- Florey, E. and McLennan, H. (1955a): The release of an inhibitory substance from mammalian brain and its action on peripheral synaptic transmission. *Journal of Physiology* 129, 384-392.
- Florey, E. and McLennan, H. (1955b): Effects of an inhibitory factor (Factor I) on central synaptic transmission. *Journal of Physiology* 130, 446-455.
- Fontana, F. (1767): *De irritabilitatis legibus, nunc primum sancitis, et de spirituum animalium in movendis musculis inefficacia*. J. Riccomini, Luca, 144 p.
- Fontana, F. (1781): *Traité sur le venin de la vipère, sur les poisons américains, sur le laurier cerise, et sur quelques autres poisons végétaux. On y a joint des observations sur la structure primitive du corps animal, différentes expériences sur la reproduction des nerfs et la description d'un nouveau canal de l'œil*. Florenz, 2 vol.
 Deutsche Ausgabe (1787): *Abhandlung über das Viperngift, die Amerikanischen Gifte, das Kirschlorbeergift und einige andere Pflanzengifte nebst einigen Beobachtungen über den ursprünglichen Bau des thierischen Körpers, über die Wiedererzeugung der Nerven und der Beschreibung eines neuen Augenkanals*. C. F. Himburg, Berlin, 500 S.
- Frey, R. und Fischer, F. (1967): Curare in Biologie und Medizin. *In* Curare - Symposiumsbericht der Schweizerischen Akademie der Wissenschaften vom 24./25. Juni 1966 in Zürich. Schwabe & Co., Basel/Stuttgart, 399-414.
- Frohne, D. und Pfänder, H. J. (1983): *Giftpflanzen: Ein Handbuch für Apotheker Ärzte, Toxikologen und Biologen*. 2. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 290 S.
- Fuhrmann, G. F. (1994): *Allgemeine Toxikologie für Chemiker - Einführung in die Theoretische Toxikologie*. Teubner, Stuttgart, 201 S.
- Furshpan, E. J. and Potter, D. D. (1959): Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. *Journal of Physiology* 145, 289-325.
- Habermehl, G. (1985): *Mitteleuropäische Giftpflanzen und ihre Wirkstoffe*. Springer, Berlin/Heidelberg, 137 S.
- Haller, A. von (1752): *De partibus corporis humani sensibilibus et irritabilibus*. *In*: *Commentarii Societatis Regiae Scientiarum Gottingensis*, vol. 2, 114-158.
- Hirsch, A. et al. (1884-1888): *Biographisches Lexikon der hervorragenden Aerzte aller Zeiten und Völker*. Urban & Schwarzenberg, Wien/Leipzig, 6 Bände.
- Howell, W. H. (1906): Vagus inhibition of the heart in its relation to the inorganic salts of the blood. *American Journal of Physiology* 15, 280-294.

- Howell, W. H. and Duke, W. W. (1908): The effect of vagus inhibition on the output of potassium from the heart. *American Journal of Physiology* 21, 51-63.
- Hucho, F. (1982): Einführung in die Neurochemie. Verlag Chemie, Weinheim, 305 S.
- Hughes, J. (1975): Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Research* 88, 295-308.
- Hunt, R. and Taveau, R. M. (1906): On the physiological action of certain cholin derivatives and new methods for detecting cholin. *British Medical Journal* 2, 1788-1791.
- Iwasaki, S. and Florey, E. (1969): Inhibitory miniature potentials in the stretch receptor neurons of crayfish. *Journal of General Physiology* 53, 666-682.
- Karrer, P. (1967): Geschichte der Curareforschung. *In* Curare - Symposiumsbericht der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften vom 24./25. Juni 1966 in Zürich. Schwabe & Co., Basel/Stuttgart, 391-398.
- Katz, B. and Miledi, R. (1977): Transmitter leakage from motor nerve endings. *Proceedings of the Royal Society of London B* 196, 59-72.
- Kölliker, R. A. (1856): Physiologische Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte. *Virchows Archiv* 10, 3-77.
- Kuffler, S. W. and Nicholls, J. G. (1977): *From Neuron to Brain - A Cellular Approach to the Function of the Nervous System*. 2. printing, Sinauer Publishers, Sunderland (Massachusetts), 486 p.
- Kühne, W. (1859): Die Endigungsweise der Nerven in den Muskeln und das doppelseitige Leitungsvermögen der motorischen Nervenfasern. *Monatsberichte der Königlich Preussischen Akademie der Wissenschaften* (Mai 1859), 395-402.
- Kühne, W. (1862): Ueber die peripherischen Endorgane der motorischen Nerven. Engelmann, Leipzig, 38 S.
- Kühne, W. (1864): Ueber die Endigung der Nerven in den Nervenbügeln der Muskeln. *Virchows Archiv* 30, 187-220.
- Kühne, W. (1886): Neue Untersuchungen über motorische Nervenendigung. *Zeitschrift für Biologie* 23, 1-148.
- Kühne, W. (1888): Croonian Lecture. - On the Origin and the Causation of Vital Movement (Ueber die Entstehung der vitalen Bewegung). *Proceedings of the Royal Society of London* 44, 427-448.

- Kuschinsky, G., Lüllmann, H., Mohr, K. (1993): Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 13. Aufl., Thieme, Stuttgart/New York, 703 S.
- La Condamine, C. M. de (1745): Relation abrégée d'un voyage fait dans l'intérieur de l'Amérique méridionale, depuis la côte de la mer du Sud jusqu'aux côtes du Brésil & de la Guiane & descendant la rivière des Amazones. Veuve Pissot, Paris, 216 p.
- Langley, J. N. (1905): On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curari. *Journal of Physiology* 33, 374-413.
- Langley, J. N. (1906): Croonian Lecture. - On nerve endings and on special excitable substances in cells. *Proceedings of the Royal Society of London B* 78, 170-194.
- Loewi, O. (1921): Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. I. Mitteilung. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 189, 239-242.
- Loewi, O. (1922): Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. II. Mitteilung. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie* 193, 201-213.
- Loewi, O. (1929): Insulin und Glykämie. III. - *Klinische Wochenschrift* 8 (9), 391-393.
- Loewi, O. (1937): Die chemische Übertragung der Nervwirkung. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 67, 850-855.
- Loewi, O. (1955): Salute to Henry Hallett Dale. *British Medical Journal* 1955/I, 1356-1357.
- Loewi, O. (1960): An Autobiographic Sketch. *Abgedruckt in* Lembeck, F. und Giere, W. (1968): Otto Loewi - Ein Lebensbild in Dokumenten. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, 168-190.
- Loewi, O. und Navratil, E. (1924): Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. VI. Mitteilung: Der Angriffspunkt des Atropins. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie* 206, 123-134.
- Loewi, O. und Navratil, E. (1926): Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. X. Mitteilung: Über das Schicksal des Vagusstoffs. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie* 214, 678-688.
- Magendie, F. (1809): Examen de l'action de quelques végétaux sur la moelle épinière. Paris, 22 p.
- Magendie, F. (1818): Note sur l'emploi de quelques sels de morphine comme médicaments. *Nouveau journal de médecine* 1, 23-28.

- Magendie, F. (1819): Note sur les effets de la strychnine sur les animaux. *Annales de chimie et de physique*, tome 16.
- Martin, E. G. (1904): The inhibitory influence of potassium chloride on the heart, and the effect of variations of temperature upon this inhibition and upon vagus inhibition. *American Journal of Physiology* 11, 370-393.
- Miledi, R., Molenaar, P. C., Polak, R. L., Tas, J. W. M. and Van der Laakes, T. (1982): Neural and non-neural acetylcholine in the rat diaphragm. *Proceedings of the Royal Society of London B* 214, 153-168.
- Mitchell, J. F. and Silver, A. (1963): The spontaneous release of acetylcholine from the denervated hemidiaphragm of the rat. *Journal of Physiology* 165, 117-129.
- Palade, G. E. and Palay, S. L. (1954): Electron microscope observations of interneuronal and neuromuscular synapses. *Anatomical Record* 118, 335.
- Palay, S. L. (1954): Electron microscope study of the cytoplasm of neurons. *Anatomical Record* 118, 336.
- Raleigh, W. (1596): The / discoverie / of the large, / rich, and bevtifvl / empyre of Gviana, with / a relation of the great and Golden Citie / of Manoa (which the Spanyards call El / Dorado) And of the Prouinces of Emeria, / Arroimaia, Amapaia, and other Coun- / tries, with their riuers, ad- / ioyning. / Performed in the yeare 1595. by Sir / W. Raleigh Knight, Captaine of her / Maiesties Guard, Lo. Warden / of the Stanneries, and her High- / nesse Lieutenant generall / of the Countie of / Cornewall. / Imprinted at London by Robert Robinson, 1596. Photomechanischer Wiederabdruck (1968) bei Theatrum Orbis Terrarum, Amsterdam, 112 p.
- Reichert, H. (1990): *Neurobiologie*. Thieme, Stuttgart/New York, 391 S.
- Ringer, S. (1882): Concerning the influence exerted by each of the constituents of the blood on the contraction of the ventricle. *Journal of Physiology* 3, 380-393.
- Ringer, S. (1883): A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. *Journal of Physiology* 4, 29-42.
- Robertis, E. D. P. de and Bennett, H. S. (1955): Some features of the submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm. *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 1, 47-58.
- Roth, L., Daunderer, M., Kormann, K. (1984): *Giftpflanzen - Pflanzengifte: Vorkommen - Wirkung - Therapie*. 2. Aufl., ecomed, Landsberg/München.

- Schwann, T. (1839): Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen. Sandersche Buchhandlung, Berlin.
- Shepherd, G. M. (1991): Foundations of the Neuron Doctrine. Oxford University Press, Oxford/New York, 338 p.
- Shepherd, G. M. (1994): Neurobiology. 3rd ed., Oxford University Press, Oxford/New York, 760 p.
- Sherrington, C. S. (1897): The central nervous system. *In* Foster, M. (ed.): A Text-Book of Physiology. 7th ed., Macmillan, London.
- Silbernagl, S. und Despopoulos, A. (1991): Taschenatlas der Physiologie. 4. Auflage, Thieme, Stuttgart/New York, 371 S.
- Terenius, L. and Wahlström, A. (1975): Search for an endogenous ligand for the opiate receptor. *Acta Physiologica Scandinavica* 94, 74-81.
- Ulloa, A. de & Juan y Santacilia, J. (1748): Relación histórica del Viage a la América meridional, hecho de orden de S. Mag. para medir algunos grados de meridiano terrestre y venir por ellos en conocimiento de la verdadera figura y magnitud de la Tierra, con otras varias observaciones astronómicas y físicas. A. Marín, Madrid, 4 vol.
- Umrath, K. (1984): Die Entdeckung von Otto Loewi von der humoralen Übertragbarkeit der Vaguswirkung auf das Herz und ihr mutmaßlicher Einfluß auf die Arbeiten aus dem Grazer Kreis - Physiologische Befunde und psychologische Zusammenhänge. *Mitt. naturwiss. Ver. Steiermark* 114, 17-38.
- Vyskocil, F. and Illés, P. (1978): Electrophysiological examination of transmitter release in non-quantal form in the mouse diaphragm and the activity of membrane ATP-ase. *Physiologia Bohemoslovaca* 27, 449-455.
- Waldeyer-Hartz, W. (1891): Ueber einige neuere Forschungen im Gebiete der Anatomie des Centralnervensystems. *Deutsche Medicinische Wochenschrift* 50, 1352-1356.

Ich danke Herrn Prof. Florey für das interessante, in der Spannweite von früher Wissenschaftsgeschichte bis moderner Molekularbiologie gestaltbare Thema. Seine sehr persönliche Betreuung meiner Arbeit in ausgiebigen Gesprächen empfand ich als ganz ausgezeichnet.

Ebenso danke ich Dr. Sven Dierig für seine stete Ansprechbarkeit und seinen Rat bei allen Fragen.