

# Synergistische Wirkung bestimmter Antibiotica mit Muskelrelaxantien vom Curaretyp

Autor(en): **Steinbereithner, K.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

Band (Jahr): **23 (1967)**

PDF erstellt am: **18.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307672>

## **Nutzungsbedingungen**

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

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

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

## **Haftungsausschluss**

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

Aus dem Institut für Anästhesiologie der Universität Wien  
Vorstand: Prof. O. Mayrhofer

## **Synergistische Wirkung bestimmter Antibiotica mit Muskelrelaxantien vom Curaretyp**

K. STEINBEREITHNER

Eine ziemlich große Anzahl klinisch viel verwendeter Antibiotica besitzt, wie wir heute wissen, neuromuskulär blockierende Eigenschaften. Obwohl die Zahl der in der Literatur niedergelegten schweren Zwischenfälle nicht klein und das experimentell gewonnene Erfahrungsgut in stetem Wachsen begriffen ist, blieb der Niederschlag dieser Erkenntnisse im anästhesiologischen Schrifttum eher bescheiden (Übersichten bei FOLDES; EMERY u. a.), sieht man von einigen dramatischen Kasuistiken ab.

Trotz der bereits 1946 durch MOLITOR u. Mitarb. festgestellten atemlähmenden Wirkung von Streptomycin dauerte es weitere 11 Jahre, bis unter dem Eindruck mehrerer tödlich verlaufener Zwischenfälle bei Anwendung von Neomycin systematische toxikologische Untersuchungen einsetzten. Hatten anfangs naturgemäß Streptomycin und Neomycin im Vordergrund des Interesses gestanden, so wurden in jüngerer Zeit auch zahlreiche andere Antibiotica in diese Forschungen miteinbezogen. – Dennoch blieb die klinische Resonanz weiterhin dürftig. Es ist bezeichnend, daß z. B. die neueste Auflage der bekannten Antibiotica-fibel von WALTER und HEILMEYER auf 897 Seiten dieser Tatsache, und zwar einige Male, Erwähnung tut, ihr aber nur insgesamt 22 Zeilen widmet.

Es ist daher dankbar zu begrüßen, daß dieses wichtige Problem durch das Organisationskomitee dieses Symposiums<sup>1</sup> einer etwas ausführlicheren Bearbeitung für wert befunden wurde.

Überlegungen zu diesem Fragenkreis scheinen aus mehreren Gründen nützlich und notwendig:

1. Jeder Anästhesist beobachtet – was auch für uns selbst zutrifft (vgl. STEINBEREITHNER 1964) – in der Regel nur einige wenige Einzelfälle, weshalb er auf die Erfahrung anderer Kliniker angewiesen ist, zumal die genaue Klärung der Ursache von Zwischenfällen bei schweren Abdominalerkrankungen mit Ileus und Peritonitis oder bei septischen Prozessen (und um

---

<sup>1</sup> Bei dieser Gelegenheit möchten wir der angenehmen Pflicht nachkommen, unserem herzlichsten Dank für die ehrenvolle Einladung gebührenden Ausdruck zu geben.

Tabelle 1  
Neuromuskulär blockierende Antibiotica

---

*A. Gesicherte Wirkung*

1. Streptomycin und Dihydrostreptomycin
2. Kanamycin-Neomycin-Paromomycin-Gruppe:  
Kanamycin (s. B)  
Neomycine A, B, C (Framycetin, Colimycin usw.)  
Paromomycin (Humatin, Gabbromycin)
3. Polymyxingruppe:  
Polymyxin A (Aerosporin)  
Polymyxin B (Sulfomoxin)  
Polymyxin E (Colistin)
4. Viomycin

*B. Umstritten*

Kanamycin (s. A 2)  
Bacitracin  
Tetrazykline  
Penicillin

---

solche handelt es sich meistens) stets etwas problematisch bleibt. – Die experimentellen Untersuchungen setzen andererseits den Anästhesisten erst in die Lage, der gefährlichen intraoperativen Anwendung hoher Antibioticadosen durch den Chirurgen Einhalt zu gebieten.

2. Auch der theoretische Forscher vermag aus den klinischen Befunden interessante Einblicke in das so aktuelle Problem der Wirkung von Arzneimittelkombinationen zu gewinnen (STEINBEREITHNER 1966).

Die folgenden Ausführungen wollen nun das Hauptgewicht auf die *klinischen Aspekte* des Problems legen, wobei auch die experimentellen Untersuchungsergebnisse in diesen Rahmen eingeordnet werden sollen.

*Neuromuskulär blockierende Antibiotica*

Eine Übersicht aller bis heute bekannt gewordenen neuromuskulär blockierenden Antibiotica gibt Tabelle 1.

Die Reihung in (A) erfolgte dabei nicht nach der Wirkungsintensität (auf die später noch eingegangen wird), sie entspricht vielmehr der heute üblichen Gruppeneinteilung, in großen Zügen jedoch auch der historischen Entwicklung, weshalb sie aus Zweckmäßigkeitgründen beibehalten wird.

*Streptomycin und Dihydrostreptomycin (A1)*

MOLITOR und GRAESSLE wiesen 1950 darauf hin, daß Warmblüter nach Erhalt einer letalen Streptomycindosis an Atemlähmung starben; künstliche Beatmung vermochte die Überlebensrate außerordentlich zu verbessern. In zahlreichen experimentellen Untersuchungen (BRAZIL und CORRADO; BEZZI und GESSA 1959, 1961; TIMMERMAN u. Mitarb.) konnte nun gezeigt

werden, daß Streptomycin neuromuskulär blockierende Eigenschaften besitzt, die sich – dosisabhängig – anfangs in einer Potenzierung der Wirkung von Äther und Curare, später in zunehmender Hemmung der indirekten Erregbarkeit des Muskels äußern. Ab etwa 50 mg/kg i.v. tritt deutliche Lähmung auf, die sich bei 100–200 mg/kg zum totalen Block verstärkt. Gleichzeitig kommt es – bei Streptomycin besonders ausgeprägt – zu ziemlich ausgiebigem Blutdruckabfall.

Beim Menschen ist die i.v. Verabreichung von Streptomycin zwar nicht üblich, doch erfolgt bei Verbringung der Substanz in große Körperhöhlen (Peritoneum, Pleura) die Resorption fast ebenso rasch, zumal dann, wenn die Serosa entzündlich verändert ist. Dementsprechende Berichte über schwere Zwischenfälle wurden durch FISK (10 g intraperitoneal und intrapleural), BUSH (1 g i.p. bei 6 Monate altem Kind), BODLEY und BRETT und anderen veröffentlicht. Auch der von uns beschriebene Fall (STEINBEREITHNER 1964) ereignete sich nach i.p. Gabe von 3 g Streptomycin. – LODER und WALKER beobachteten übrigens auch bei längerer i.m. Verabreichung von Streptomycin Sehstörungen und Muskelschwäche.

*Dihydrostreptomycin* besitzt die gleichen Eigenschaften wie Streptomycin in etwas abgeschwächtem Maße. BAISSET u. Mitarb., deren sorgfältige Untersuchungen viel zu wenig gewürdigt wurden (obwohl sie als einzige Autoren stets die Relation zu den klinisch gebräuchlichen Dosen herstellen), weisen aber darauf hin, daß schon 10 mg/kg i.v. – also klinische Dosen – eine sehr deutliche Curarepotenzierung bedingen.

#### *Kanamycin, Neomycin, Paromomycin (A2)*

Angesichts der nahen chemischen Verwandtschaft nimmt es nicht wunder, daß diese Gruppe ähnliche Wirkungen zeigt. Dies gilt vor allem für die *Neomycine*. Da Neomycin sowohl zur präoperativen Darmsterilisation verwendet wie bei eitrigen Baucherkrankungen häufig i.p. instilliert wird, ist die Zahl der seit dem ersten Bericht von PRIDGEN (4 Fälle, darunter 2 Kinder unter Äthernarkose mit tödlichem Ausgang) mitgeteilten Zwischenfälle entsprechend hoch (vgl. FOLDES; EMERY; dort entsprechende Literaturangaben). Besonders hervorzuheben ist die bereits erwähnte Tatsache, daß alle Untersuchungen am Warmblüter eine starke Potenzierung des Neomycineffekts auch durch Äther erkennen lassen (PITTINGER und LONG; CORRADO u. Mitarb.), wobei bereits subklinische Dosen zum totalen Block führen (beim Kaltblüter vermißten FULCHIERO u. Mitarb. diesen Effekt).

Bezüglich *Kanamycin* lagen bis vor kurzem etwas widersprechende experimentelle Angaben vor, weshalb die Substanz in Tabelle 1 auch unter B nochmals aufscheint. SABAWALA und DILLON fanden nämlich im Gegensatz zu TIMMERMAN u. Mitarb. keinen nachweisbaren neuromuskulären Effekt, inzwischen wurden jedoch mehrfache positive Untersuchungsergebnisse beigebracht (so in jüngster Zeit von NAIMAN u. Mitarb.) und auch die klinischen Fälle von REAM sowie MULLET und KEATS lassen an der Wirksamkeit relativ geringer Mengen Kanamycin keinen Zweifel zu. Die Ursache dieser Diskre-

panz dürfte darin liegen, daß im Tierversuch (Katze) Kanamycin relativ schwach wirkt und erst ab einem Vielfachen der Humandosis Effekte setzt, die aber bald zum totalen Block führen (BAISSET u. Mitarb., KUBIKOWSKI und SZRENIAWSKI).

Das letzte Antibioticum dieser Gruppe, *Paromomycin*, besitzt relativ geringe praktische Bedeutung; hinsichtlich seiner blockierenden Eigenschaften ergeben sich keine neuen Gesichtspunkte (ADAMSON u. Mitarb. 1961).

### *Polymyxingruppe (A3)*

Wegen ihrer hohen Wirksamkeit, die jene der Neomycine noch übertrifft, verdient die Polymyxingruppe unsere besondere Aufmerksamkeit. SMALL beschrieb einen 76jährigen Prostatiker, der bei Relaparotomie nur 100 mg Polymyxin B i.p. erhielt und eine 6½stündige Apnoe entwickelte. -- Atemlähmung nach relativ kleinen i.m. Dosen von Polymyxin E (Colistin) beobachtete PERKINS (allerdings unter Kombination mit anderen Antibiotica). Auch die experimentellen Ergebnisse von SABAWALA und DILLON sowie von ADAMSON u. Mitarb. (1960) sprechen eine beredte Sprache.

### *Viomycin (A4)*

Dieses Antibioticum erfreut sich hierzulande keiner allzu großen Verbreitung. Hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Beziehung steht die Substanz, wie noch zu besprechen sein wird, am Ende der Reihe.

Wenden wir uns nun jenen Antibiotica zu, deren Wirkung eher *umstritten* ist (B), so darf bezüglich *Kanamycin* auf das oben Gesagte verwiesen werden.

### *Bacitracin*

Es besitzt nach ADAMSON u. Mitarb. (1960) keine, nach SABAWALA und DILLON nur ganz schwache Wirkung. Dennoch ist ein klinischer Effekt, vor allem im Sinne einer Potenzierung, nicht ganz von der Hand zu weisen, wenn es mit anderen Antibiotica kombiniert wird (z. B. beim Polymyxin-Fall SMALLS oder bei gemeinsamer Anwendung mit Neomycin, wie in der Dickdarmchirurgie allgemein üblich).

### *Tetrazyklin*

Obwohl bereits BEZZI und GESSA 1959 eine neuromuskulär blockierende Wirkung der Tetrazykline postuliert hatten, fand diese Tatsache nur geringe Beachtung. Es kann jedoch kein Zweifel darüber bestehen, daß i.v. Verabreichung von Tetrazyklin, Chlortetrazyklin (Aureomycin) und Oxytetrazyklin (Tetramycin) in etwas höherer als der üblichen therapeutischen Dosis den Curareblock verstärken (BAISSET u. Mitarb.). KUBIKOWSKI und SZRENIAWSKI zeigten außerdem, daß Oxy- und Pyrrolidino-methyl-(Roli-)tetrazyklin etwa ab 50 mg (6-10fache therapeutische Dosis) pro kg einen kompletten Block verursachen.

### *Penicillin*

Schließlich dürfen angesichts der heute so modernen Millionendosen die Penicilline nicht unerwähnt bleiben, zeigten doch BAISSET u. Mitarb., daß

Tabelle 2

Vergleich der Hemmung der neuromuskulären Übertragung durch Antibiotica in relativen Zahlen (d-Tubocurarin = 1000, Hemmungsgrad 25%). Rechts die am Phrenicus-Zwerchfell-Präparat der Albinoratte geprüften wirksamen Konzentrationsbereiche (nach H. LÜLLMAN und H. REUTER: *Chemotherapie* 1, 375-383 [1960])

Präparat	Hemmung in rel. Zahlen	Wirksamer Konzentrationsbereich
d-Tubocurarin .....	1000	$5 \cdot 10^{-7}$ bis $2 \cdot 10^{-6}$
Polymyxin B .....	5	$8 \cdot 10^{-5}$ bis $2 \cdot 10^{-4}$
Neomycin .....	2,5	$2 \cdot 10^{-4}$ bis $10^{-3}$
Streptomycin .....	0,7	$8 \cdot 10^{-4}$ bis $2 \cdot 10^{-3}$
Dihydrostreptomycin	0,6	$10^{-3}$ bis $2 \cdot 10^{-3}$
Kanamycin .....	0,3	$2 \cdot 10^{-3}$ bis $4 \cdot 10^{-3}$

30 000 E/kg Penicillin i.v. eine Curarepotenzierung in der Größenordnung der Tetracycline bedingen. Diese Autoren wiesen vor allem auch nach, daß die übliche Penicillin-Streptomycin-Kombination die Streptomycinwirkung am Muskel außerordentlich verstärkt.

#### *Antibiotica ohne neuromuskuläre Wirkung*

Es verbleibt uns noch eine Aufzählung jener Antibiotica, bei denen die bisherigen Untersuchungen keine neuromuskuläre Wirkung ergaben. Es sind dies: Tyrothricin, Ristocetin, Vancomycin (ADAMSON u. Mitarb. 1960), Novobiocin, Kathomycin (BAISSET u. Mitarb.) sowie Erythromycin (TIMMERMAN u. Mitarb.); bedauerlicherweise wurden so aktuelle Substanzen wie Chloramphenicol, Rifamycin, Cephalosporin usw. bisher diesbezüglich nicht untersucht.

#### *Vergleich der Wirkungsstärke*

Ein Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Antibiotica untereinander muß vor allem den Kliniker sehr interessieren. Hierzu liegen Untersuchungen von TIMMERMAN u. Mitarb., ADAMSON u. Mitarb. (1960) sowie LÜLLMAN und REUTER (1960a, b) vor.

Aus den Ergebnissen der zuletzt genannten Autoren wurde Tabelle 2 zusammengestellt.

Sie erscheint recht instruktiv, weil erstens die 25%ige Kontraktionshemmung ausgewertet wurde (die unseres Erachtens genauere Aussagen als die totale Lähmung gestattet) und weil zweitens der Curareblock als relativer Maßstab dient. – Zwischen Polymyxin B und Neomycin kämen nach ADAMSON u. Mitarb. (1960) noch Colistin (Polymyxin E) und Polymyxin A zu liegen. Viomycin stünde als schwächste Substanz am Ende der Reihe. Daß die relative Wirksamkeit nur  $1/200-1/2000$  derjenigen von Curare beträgt, darf nicht zu falschen Schlüssen Anlaß geben, liegen doch die therapeutischen Dosen der Antibiotica weit über jenen von Curare.

Zu dieser wichtigen, theoretisch wie klinisch gleich bedeutsamen Frage liegt eine Unzahl von Beiträgen vor, die nicht immer ohne Widersprüche sind. Wir möchten nun versuchen, aus der Vielzahl experimenteller Daten einen synoptischen Überblick herauszuarbeiten. Folgende Momente scheinen uns besonders bedeutsam:

1. In der Regel handelt es sich bei der Wirkung von Antibiotica auf die neuromuskuläre Erregungsübertragung um einen kompetitiven Block mit Erhaltung der direkten und Hemmung der indirekten Erregbarkeit – vergleichbar der Curarewirkung (BRAZIL und CORRADO; LÜLLMAN und REUTER). – Indirekte Beweise für diese Feststellung sind die Potenzierung der Wirkung von Äther und curareartigen Substanzen, die zumindest teilweise Antagonisierbarkeit des Blocks durch Neostigmin und durch andere Cholinesterasehemmer, der eher abschwächende Einfluß auf den durch depolarisierende Relaxantien gesetzten Block (BEZZI und GESSA; IWATSUKI u. Mitarb.) sowie das Phänomen der «posttetanischen Facilitation».

2. Aus der fehlenden Neostigmin-Antagonisierbarkeit der Polymyxine und von Kanamycin in den Versuchsanordnungen einiger Forscher (TIMMERMAN u. Mitarb.; ADAMSON u. Mitarb.) schloß man etwas voreilig auf einen nicht-kompetitiven Block dieser Substanzen. Obwohl andere Untersucher (BAISSET u. Mitarb.; SABAWALA und DILLON) mit Neostigmin gegenteilige Befunde erhoben, schien diese Ansicht dadurch gestützt zu werden, daß einzelne Zwischenfälle auch nach Gabe von Succinylcholin beschrieben wurden (SMALL; BENZ u. Mitarb.; FOLDES u. Mitarb.), und zwar vor allem dann, wenn das Relaxans als Dauertropf gegeben wurde. Gleichgültig, wie man sich zur Frage des «dual block» (CHURCHILL-DAVIDSON) stellen mag, ist die viel einleuchtendere Erklärung aber wohl darin zu sehen, daß längere Verabreichung von Succinylcholin (wie klinisch jedem Anästhesisten leidvoll geläufig) die Endplatte gegenüber nicht-depolarisierenden Substanzen stark sensibilisiert (vgl. FOLDES).

3. Unter toxischen Dosen kommt es bei einigen Antibiotica neben neuromuskulären Effekten zu einer deutlichen, vielfach kritischen *Blutdrucksenkung*. Diese Erscheinung wurde bei Streptomycin (wir haben dies bereits erwähnt), Neo- und Kanamycin (CORRADO; CORRADO und RAMOS 1958, 1960) beobachtet und auf eine *ganglionär blockierende* Wirkung zurückgeführt. Daneben wird auch ein direkt erweiternder Effekt an der Gefäßwand diskutiert (RAMOS u. Mitarb.). – PANDEY u. Mitarb. glauben, daß der Blutdruckabfall auch nicht ohne Einfluß auf das Verhalten der Atmung im Sinne weiterer Beeinträchtigung bleiben könne.

4. Die besprochene Synapsenblockade ist – neben der Antagonisierbarkeit des Blocks durch Calcium (siehe unter 5) – einer der Hauptgründe für die vor allem von CORRADO und seinen Mitarbeitern vertretene Ansicht, daß der Antibioticablock engste Parallelen zur Wirkung von *Magnesiummionen* aufweise. Magnesium setzt nicht nur die Empfindlichkeit der Endplatte

gegenüber Acetylcholin (ACh) herab, sondern hemmt vor allem die Freisetzung des ACh durch nervöse Impulse (DE CASTILLO und ENGBAERK). Auch eine kompetitive Hemmung von ACh durch Mg ist nicht auszuschließen.

5. Für die Mg-Wirkung ist bekanntlich der Mg/Ca-Quotient entscheidend. Hier ergibt sich eine weitere Parallele: Ca-Entzug vermag den Antibiotica-block erheblich zu verstärken; nach CORRADO u. Mitarb. ist z. B. am Hund die Gabe von 200 mg/kg Na-Citrat einer Äthernarkose wirkungsgleich. Die besondere Toxizität von Antibioticasulfaten (OSTERLOH 1961; PERKINS) wäre damit gleichfalls als Ca-Effekt aufzufassen, zumal Ersatz des Sulfations durch Pantothersäure (KELLER u. Mitarb.; OSTERLOH 1962) die Giftigkeit stark herabsetzt. Da Ca-Entzug das Membranpotential der Endplatte beeinträchtigt (d. h. depolarisiert; vgl. BRINK), wären damit auch jene Beobachtungen zwanglos erklärt, die für einen nicht-kompetitiven Block sprechen (s. oben; vgl. KUBIKOWSKI und SZRENIAWSKI).

6. Die Antagonisierbarkeit des Antibiotica-blocks durch Neostigmin wurde bereits angedeutet. Allerdings tritt die Wirkung häufig verzögert auf oder stellt sich bei starker bzw. totaler Lähmung überhaupt nicht ein (JINDAL und DESHPANDE; CORRADO u. Mitarb.: Abb. 2 u. 3). Man kann annehmen, daß in diesen Fällen die ACh-Freisetzung an der Endplatte so stark gehemmt wird, daß Cholinesterasehemmstoffe weitgehend wirkungslos bleiben müssen (NAIMAN u. Mitarb.). Von ausgezeichneter, rascher Wirkung ist hingegen *Ca-Zufuhr*. Dies gilt für fast alle Antibiotica, einzig bei den Polymyxinen ist die Wirkung anscheinend unzuverlässig (ADAMSON u. Mitarb.; SMALL); ein negativer Bericht bei Kanamycin stammt von REAM. Allerdings liegt die für einen prompten Effekt erforderliche Ca-Dosis ziemlich hoch (50 mg/kg Ca-Glukonat nach OSTERLOH); sie erschöpft sich aber bei wiederholten i.v. Gaben des Antibioticum in ihrer Wirkung kaum.

7. Die Ansichten über die *Dauer* der blockierenden Wirkung schwanken erheblich und liegen je nach Dosis und Antibioticum zwischen 20 und 90 min. SIKH und SACHDEV konnte nallerdings zeigen, daß beim Kaninchen nach 20–40 mg/kg Streptomycin während 24 Std.(!) eine erhöhte Curarempfindlichkeit bestehen bleibt (also unter klinisch gebräuchlichen Dosen). Man wird also – wofür auch die klinischen Berichte über lange postoperative Apnoe sprechen – gut daran tun, vor allem bei chronischer i.m. Verabreichung von Antibiotica eine länger dauernde potentielle Gefährdung in Betracht zu ziehen.

8. Über die Ursachen des Blocks sind wir – sieht man vom Ca-Effekt ab – weitgehend auf Vermutungen angewiesen. Nicht geringe Wahrscheinlichkeit besitzt die Annahme, von ADAMSON u. Mitarb. (1960), daß die Voraussetzung neuromuskulär blockierender Wirkung in der kritischen Distanz zweier Stickstoffatome am Antibioticummolekül zu suchen ist. Für diese durch die klassischen Untersuchungen von PATON und ZAIMIS über Decamethonium hinreichend fundierte Hypothese ergeben die Strukturformeln der einzelnen Antibiotica zweifellos gewisse Anhalte. Daneben ist zu bedenken, daß zahlreiche Antibiotica Chelate bilden (FOYE), wobei Struktur und Größe des gebildeten Komplexes von Fall zu Fall variieren könnten.



## *Klinische Schlußfolgerungen*

Angesichts der Tatsache, daß die Mortalität bei durch muskellähmende Antibiotica bedingten Zwischenfällen sehr hoch ist (EMERY errechnete aus 25 Fällen des Schrifttums eine Sterblichkeit von 41%!), scheint es zweckmäßig, abschließend einige klinische Richtlinien herauszuarbeiten, die für Behandlung und Prophylaxe – allerdings in etwas schematischer Form – entsprechende Hinweise vermitteln sollen.

1. Man mache es sich zum strikten Grundsatz, Antibiotica nie höher als erforderlich zu dosieren; nicht-indizierte Kombinationen sind zu vermeiden; auf Gewichtsrelationen (besonders bei Kindern; vgl. FOLDES) muß Bedacht genommen werden. Ferner gehört die Frage nach einer Antibioticavorbehandlung mit zu einer ordnungsgemäßen Narkoseanamnese.

2. Jede Form der parenteralen Verabreichung ist potentiell gefährlich; auch nach hohen i.m. Gaben wurden schon neuromuskuläre Störungen beobachtet.

3. Während Äthernarkosen oder Kombinationsanästhesien mit Curare ist angesichts der raschen Resorption eine intraperitoneale oder intrapleurale Anwendung höherer Dosen von Antibiotica zu vermeiden. Dies gilt besonders für Kinder, da bei ihnen die Komplikation meist tödlich endet. Vorsicht ist auch nach höheren Dosen von depolarisierenden Antibiotica am Platze; gleiches gilt für die «Synaptanalgesie» unter Verwendung hoher Dosen von Thiamin (DE CASTRO; VOILL und STEINBEREITHNER). – Läßt sich eine lokale Anwendung nicht umgehen, so erscheint es günstig, diese über einen liegenden Katheter erst nach sicherem Abklingen der Narkose- und Curarewirkung durchzuführen (CHURCHILL-DAVIDSON) und zur Resorptionsverzögerung Dextran (MARKALOUS) oder nach HARTL einen Hyaluronidasehemmer (Polyphlorethinphosphat) beizugeben. – Recurarisationen sind auch nach erfolgreicher Neostigmindecurarisation beobachtet worden. – Die intravenöse Verabreichung auch relativ ungefährlicher Antibiotica (Tetrazykline, Penicillin) sollte erst einige Stunden nach der letzten Curaredosis erfolgen (BAISSET u. Mitarb.).

4. Größte Zurückhaltung erscheint ferner geboten bei schweren Elektrolytstörungen (BUSH), Eiweißverarmung (herabgesetzte Eiweißbindung der Antibiotica!) sowie bei herabgesetzter Nierenfunktion und Azotämie (PERKINS). Schlechte renale Ausscheidung führt zu verzögertem Abklingen der Curarewirkung und erhält vor allem toxische Antibioticablutspiegel während langer Zeit aufrecht.

5. Bei Auftreten von Zwischenfällen ist sofortige Intubation und Beatmung geboten. Zentrale Analeptica sind zu vermeiden (vgl. OSTERLOH; dies sollte eigentlich selbstverständlich sein!), hypotone Kreislaufsituationen jedoch mit Plasmaexpandern und kleinen Vasopressorendosen zu behandeln. Tritt auf Neostigmin eine Besserung der Respiration ein, so soll bei Abklingen der Wirkung die entsprechende Dosis wiederholt werden; übermäßige Mengen bergen jedoch die Gefahr synergistischer Wirkung.

Stets muß ionisiertes Calcium langsam, aber in genügend hoher Dosierung (Grammdosen!) verabreicht werden. Dies besonders dann, wenn größere Mengen von Citratblut gegeben wurden.

Diuresefördernde Medikamente zur Hirnödempnrophylaxe und Steigerung der renalen Ausscheidung können unterstützend eingesetzt werden. Bei Versagen aller anderen Maßnahmen ist die künstliche Beatmung ohne Unterbrechung fortzusetzen, da im Schrifttum von Fällen mit bis zu 32 Std. dauernder Apnoe berichtet wird.

6. Abschließend wäre von der pharmazeutischen Industrie zu fordern, jedes neuentwickelte Antibioticum schon vor der Einführung in die Klinik hinsichtlich seiner neuromuskulär blockierenden Wirkung zu prüfen.

### *Zusammenfassung*

Ausgehend von den ersten Untersuchungen über neuromuskuläre Hemmeffekte von Streptomycin durch MOLITOR u. Mitarb. (1946) wird der Versuch unternommen, die bisherigen kasuistischen Mitteilungen über Lähmungen bzw. neuromuskuläre Effekte verschiedener Antibiotica kritisch zu sichten und eine Übersicht über alle in dieser Hinsicht wirksamen Antibiotica zu geben.

Sodann werden die relativen Wirkungsstärken verglichen. Die Toxizität nimmt von den Polymyxinen über die Neomycine, die Streptomycingruppe bis zu Kanamycin und Viomycin allmählich ab. Auf die Möglichkeit, auch durch Bacitracin, Tetrazykline und Penicillin neuromuskuläre Hemmwirkungen zu erzielen, wird hingewiesen.

An Hand vorliegender experimenteller Untersuchungen wird die Natur des Antibioticablocks diskutiert. Es handelt sich um eine kompetitive curareartige Wirkung. Auf Ähnlichkeiten zum Effekt von Mg-Ionen wird – vor allem im Hinblick auf die häufig gleichzeitig zu beobachtende ganglionär blockierende Wirkung mit Blutdruckabfall – hingewiesen. – Die mögliche Bedeutung eines Ca-Entzugs an der Endplatte wird erörtert und die gute Antagonisierbarkeit des Antibioticablocks durch Calcium besprochen. Neostigmin ist in der Regel nur beschränkt wirksam. – Die Sensibilisierung der Endplatte gegenüber Curare kann sehr lange bestehen bleiben.

Abschließend werden klinische Hinweise für Prophylaxe und Behandlung herausgearbeitet. Eine parenterale Verabreichung höherer Antibioticadosen bei gleichzeitiger Anwendung von Äther oder Curare erscheint kontraindiziert. Es sollte möglichst das Abklingen der Relaxantien abgewartet und für langsame Resorption der Antibiotica Sorge getragen werden.

Auf die Bedeutung von Elektrolytentgleisungen und Nierenversagen für eventuelle toxische Effekte der Antibiotica wird hingewiesen. – Bei Zwischenfällen ist künstliche Beatmung die Behandlung der Wahl, Neostigmin und Calcium sollen als Antagonisten herangezogen werden, wobei der Schwerpunkt auf der Calciumanwendung liegt. Bei neuentwickelten Antibiotica sollte eine mögliche neuromuskuläre Wirkungskomponente schon vor der klinischen Einführung der Substanzen abgeklärt werden.

## *Résumé*

En raison des premiers résultats de MOLITOR et coll. concernant des effets neuromusculaires inhibiteurs de la streptomycine, nous avons voulu examiner de manière critique les données jusqu'ici casuistiques des paralysies et des effets neuromusculaires exercés par divers antibiotiques, et signaler tous les antibiotiques présentant une telle activité.

C'est ainsi que nous avons comparé leur efficacité relative. La toxicité neuromusculaire diminue progressivement des polymyxines à la néomycine, au groupe de la streptomycine et à la kanamycine et viomycine. Nous signalons la possibilité d'obtenir également des effets inhibiteurs neuromusculaires avec la bacitracine, les tétracyclines et la pénicilline.

Sur la base d'études expérimentales, nous discutons du type du blocage causé par les antibiotiques. Il s'agit d'un blocage acétylcholino-compétitif semblable à celui produit par les curarines. Cet effet ressemble partiellement à celui des ions Mg, avant tout en regard de l'effet fréquemment concomitant de blocage ganglionnaire, avec hypotension. On mentionne la signification éventuelle d'une sortie de Ca à la plaque motrice, et le fait que le bloc par antibiotiques peut facilement être antagonisé par le calcium. La néostigmine n'a en règle générale qu'une activité limitée. La sensibilisation de la plaque motrice au curare peut persister très longtemps.

Enfin, nous présentons les indications cliniques quant à la prophylaxie et au traitement. L'administration parentérale de doses fortes d'antibiotiques dans le même temps où l'on fait usage d'éther ou de curare, semble contre-indiquée. On devrait si possible attendre que l'effet des relaxants ait passé, et faire en sorte que la résorption des antibiotiques soit lente.

Nous signalons les perturbations électrolytiques et les défaillances rénales comme causes des effets secondaires éventuels des antibiotiques. Lors d'accident, la respiration assistée est le traitement de choix, néostigmine et calcium doivent être utilisés comme antagonistes, le point essentiel restant l'utilisation du calcium. Pour les nouveaux antibiotiques, une éventuelle action neuromusculaire devrait être recherchée, avant leur introduction en clinique.

## *Riassunto*

Partendo sulla base delle prime ricerche fatte da MOLITOR e coll. (1946) sugli effetti neuromuscolari bloccanti della streptomycina, si cerca nel presente lavoro di passare in rivista criticamente le comunicazioni casuistiche fatte finora sull'azione paralizzante e rispettivamente sugli effetti neuromuscolari di certi antibiotici, come pure di dare una veduta generale di tutti gli antibiotici con tale azione.

In seguito si confrontano i diversi gradi di efficacia relativa. La tossicità diminuisce gradualmente dalla polimixina passando dalle neomicine, dal gruppo delle streptomycine fino alla canamicina ed alla viomicina. Si accenna inoltre alla possibilità di ottenere degli effetti neuromuscolari bloccanti anche con la bacitracina, le tetracicline e la penicillina.

La natura del blocco provocato dagli antibiotici viene discussa sulla base di ricerche sperimentali. Si tratta di un'azione competitiva simile a quella del curaro. Si accenna pure ad un'analogia con l'azione degli ioni di magnesio, specie per quanto riguarda il blocco ganglionare accompagnato da abbassamento di pressione che spesso si osserva contemporaneamente. Inoltre si discute la importanza che potrebbe avere la soppressione di calcio all'altezza della placca terminale, come pure il fatto che il calcio sia un buon antagonista del blocco provocato dagli antibiotici. In generale la neostigmina ha solo un'azione limitata. La sensibilizzazione della placca terminale nei confronti del curaro può resistere molto a lungo.

Per terminare si danno indicazioni cliniche per la profilassi e terapia. L'applicazione parenterale di forti dosi d'antibiotici contemporaneamente a dell'etere o del curaro è controindicata. Bisognerebbe piuttosto aspettare che l'azione dei miorilassanti diminuisca e fare in maniera che il riassorbimento degli antibiotici sia rallentato.

Si accenna ancora all'importanza di uno squilibrio degli elettroliti e di un'insufficienza renale, per quanto riguarda eventuali azioni tossiche degli antibiotici. Nel caso di simili incidenti, la terapia migliore consiste nella respirazione artificiale, associata a somministrazioni di calcio e neostigmina quali antagonisti; il primato lo si deve al calcio. Nel caso di nuovi antibiotici bisognerebbe chiarire la questione di una eventuale componente neuromuscolare già prima che queste sostanze siano introdotte nella clinica.

### *Summary*

Relating to the first experiments on neuromuscular inhibitory effects of streptomycin by MOLITOR et al. (1946), an attempt was made to give a critical survey of casuistic reports on neuromuscular effects of different antibiotics, and a resumé of all the antibiotics effective in this respect.

The relative strength of action is then compared. The toxicity decreases from the polymyxines over the neomycines, the streptomycine group to kanamycin and viomycin. The possibility of obtaining a neuromuscular inhibition also with bacitracin, tetracycline and penicillin is noted.

On the basis of experimental investigations, the nature of the antibiotic-block is discussed. There is a competitive curare-like action. Similarities with the effect of Mg ions are noted, especially with respect to the frequently encountered ganglionic blocking action with drop in blood pressure. The possible significance of a Ca-loss at the motor end-plate is mentioned and the possibilities of antagonising the antibiotic-block with calcium is discussed. Neostigmin usually is only of limited value. Sensitization of the motor endplate to curare can last for a very long time.

Finally, clinical proposals for prophylaxis and treatment are worked out. Parenteral administration of higher doses of antibiotics with simultaneous use of ether or curare appear to be contraindicated. The end of the relaxant action should be awaited and care taken for a slow absorption of the antibiotics.

The significance of electrolyte shifts and kidney failure for possible toxic antibiotic effects is noted. In all cases of this complication artificial respiration is the treatment of choice, neostigmin and calcium should be given as antagonists, whereby calcium is to be preferred. For new antibiotics the possibility of a neuromuscular action should be tested before the clinical introduction of the substance.

ADAMSON R. H., MARSHALL F. N. und LONG J. P.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 105, 494 (1960). – ADAMSON R. H., BORGMAN R. L., FOUTS J. R. und LONG J. P.: *Antibiot. a. Chemother.* 11, 429 (1961). – BAISSSET A., LARENG L. und PUIG G.: *Anesth. Analg.* 19, 813 (1962). – BENZ H. G., LUNN J. N. und FOLDES F. F.: *Brit. med. J.* 1961/II, 241. – BEZZI G. und GESSA G. L.: *Nature (Lond.)* 184, 906 (1959); *Antibiot. a. Chemother.* 11, 710 (1961). – BODLEY P. O. und BRETT J. E.: *Anaesthesia* 17, 438 (1962). – BRAZIL O. V. und CORRADO A. P.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 120, 452 (1957). – BRINK F.: *Pharmacol. Rev.* 6, 243 (1954). – BUSH G. H.: *Brit. med. J.* 1961/I, 557. – DE CASTRO J.: *Int. Anästh. Kongr. Athen* 9.–13. Sept. 1965. – CHURCHILL-DAVIDSON H. C., in: WYLIE und CHURCHILL-DAVIDSON: *A practice of anaesthesia*, 2. Aufl. S. 718ff., 729. Lloyd-Luke, London 1966. – CORRADO A. P.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 114, 166 (1958). – CORRADO A. P. und RAMOS A. O.: *Rev. brasil. Biol.* 18, 81 (1958), zit. nach NAIMAN; *Rev. brasil. Biol.* 20, 43 (1960), zit. nach NAIMAN. – CORRADO A. P., RAMOS A. O. und DE ESCOBAR C. T.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 121, 380 (1959). – DE CASTILLO J. und ENGBAER L.: *J. Physiol. (Lond.)* 124, 370 (1954). – EMERY E. R. J.: *Anaesthesia* 18, 57 (1963). – FISK G. C.: *Brit. med. J.* 1961/I, 556. – FOLDES F. F.: *Anesthesiology* 20, 464 (1959). – FOLDES F. F., LUNN J. N. und BENZ H. G.: *J. Amer. med. Ass.* 183, 672 (1963). – FOYE W. O.: *J. pharm. Sci.* 50, 93 (1961), zit. nach KUBIKOWSKI und SZRENIAWSKI. – FULCHIERO E., TURCOTTE M. R. und MARTIN S. J.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 99, 537 (1958). – HABTL H.: *Wien. med. Wschr.* 1960, 342. – IWATSUKI K., UEDA T., YAMADA A., NISHIMURA S. und KANEMARU K.: *Far East J. Anesth.* 2, 106 (1958). – JINDAL M. N. und DESHPANDE V. R.: *Brit. J. Pharmacol.* 15, 506 (1960). – KELLER H., KRÜPE W., SOUS H. und MÜCKTER H.: *Arzneimittel-Forsch.* 6, 583 (1945). – KUBIKOWSKI P. und SZRENIAWSKI Z.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 146, 549 (1963). – LODER R. E. und WALKER G. F.: *Lancet* 1956/I, 812. – LÜLLMAN H. und REUTER H.: *Chemotherapie (Basel)* 1, 375 (1960a); *Klin. Wschr.* 1960b, 771. – MARKALOUS P.: *Anaesthesia* 17, 427 (1962). – MOLITOR H. und GRAESSLE O.: *Pharmacol. Rev.* 2, 1 (1950). – MOLITOR H., GRAESSLE O., KUNA S., MUSKETT C. W. und SILBER R. H.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 86, 151 (1946). – MULLET R. S. und KEATS A. S.: *Surgery* 49, 530 (1961). – NAIMAN J. G., SAKURAI K. und MARTIN J. D.: *J. surg. Res.* 5, 323 (1965). – OSTERLOH G.: *Arzneimittel-Forsch.* 11, 1139 (1961); *Ther. Umschau* 19, 121 (1962). – PANDEY K., KUMAR S. und BADOLA R. P.: *Brit. J. Anaesth.* 36, 19 (1964). – PATON W. D. M. und ZAIMIS E. J.: *Brit. J. Pharmacol.* 4, 381 (1949). – PERKINS R. L.: *J. Amer. med. Ass.* 190, 421 (1964). – PITTINGER C. B. und LONG J. P.: *Antibiot. a. Chemother.* 8, 198 (1958). – PRIDGEN J. E.: *Surgery* 40, 571 (1956). – RAMOS A. O., RAMOS L. und DE LUCA A. M.: *Folia clin. biol. (S. Paulo)* 30, 37 (1961), zit. nach NAIMAN. – REAM C. R.: *Ann. intern. Med.* 59, 384 (1963). – SABAWALA P. B. und DILLON J. B.: *Anesthesiology* 20, 659 (1959). – SIKH S. S. und SACHDEV K. S.: *Brit. J. Anaesth.* 37, 158 (1965). – SMALL G. A.: *Anesth. Analg. Curr. Res.* 43, 137 (1964). – STEINBEREITHNER K.: *Oberhess. Ges. Natur- u. Heilkunde*, Gießen 11. Nov. 1963. *Med. Welt* 1964, 2817; 21. Wien. *Klin. Kolloquium* 21. Mai 1966. – TIMMERMAN J. C., LONG J. P. und PITTINGER C. B.: *Toxicol. appl. Pharmacol.* 1, 299 (1959). – VOILL M. und STEINBEREITHNER K.: *Kolloquium über Fragen der Neuroleptanalgesie*, Wien, 10. Juni 1966. – WALTER A. M. und HEILMEYER L.: *Antibiotica-Fibel, Antibiotica und Chemotherapie*. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1965.

Adresse des Autors: Dozent Dr. K. Steinbereithner, I. Chirurgische Universitätsklinik, Alserstraße 4, 1090 Wien IX.