

Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. XI. (Neue Folge Bd. I.) Hft. 5.

XXVI.

**Physiologische und toxicologische Untersuchungen
über Curare.**

Von Professor E. Pelikan in St. Petersburg.

Durch die Vermittlung meiner Collegen, der Herren DDr. Brandt und Zablotzky, erhielt ich im vergangenen Frühling von den Herren Cl. Bernard und Lecomte aus Paris ein unter dem Namen Curare oder Woorara bekanntes amerikanisches Gift. Die Resultate der von mir über dieses Gift angestellten Versuche unterscheiden sich einigermaassen von den meiner Vorgänger, wie es aus dem Folgenden erheilt.

I. Brocklesby und Fontana*) haben im vorigen Jahrhundert und Emmer**) 1817 als ausgemacht angenommen, dass das Woorara oder Ticunas, welches wahrscheinlich mit dem Curare identisch ist, verschiedenen Vögeln innerlich gegeben, dieselbe Wirkung hervorbrachte, als wenn es durch das Unterhautzellgewebe

*) Felix Fontana, Abhandlung über das Viperngift etc. Berlin 1787. S. 289.

**) Meckel's Deutsches Archiv für Physiologie 1818. IV. Bd. 2. Heft. S. 177.

resorbirt oder in eine Vene gebracht wäre, bloss mit dem Unterschiede, dass das Gift dann langsamer wirkte und in grösserer Quantität angewandt werden müsste. Diese Thatsache wurde in letzterer Zeit von Vulpian und Cogswell an verschiedenen Thieren bestätigt. Ich habe meine Versuche an 5 Kaninchen angestellt, von denen zwei seit langer Zeit keine Nahrung bekommen hatten. Einem jeden wurde eine Auflösung von 0,3 Gramm Curare in 2 Gramm Wasser gegeben. Bei denjenigen, welche früher ohne Futter geblieben waren, erfolgte der Tod sogleich, bei einem nach 3, beim zweiten nach 12 Minuten, unter allen charakteristischen Symptomen, welche dieses Gift hervorzurufen pflegt; bei dem ersten zeigten sich alle Symptome der Vergiftung nach 1½, beim zweiten nach 7 Minuten. Das Gift wurde vermittelst einer elastischen mit Baumöl bestrichenen Sonde eingeführt. Bei der Section zeigte sich das Blut in allen Organen flüssig und dunkler als gewöhnlich; der Magen enthielt nur wenig von der angewandten Curarelösung und einige Speisereste. Weder die Schleimhaut des Mundes, noch die der Speiseröhre und des Magens bis zum Pylorus zeigten irgend welche Continuitätsstörung (Excoriationen, Wunden, Geschwüre). Ganz andere Erscheinungen boten hingegen zwei andere Kaninchen dar, welche vorher gut gefüttert worden waren und welchen dieselbe Quantität Curare mit derselben Vorsicht, wie in den obengenannten Experimenten, in den Magen gebracht wurde. Nach Verlauf von 45 Minuten zeigte sich bei dem einen eine grosse Schwäche in den vorderen und hinteren Extremitäten, ein Wackeln u. s. w. 2½ Stunden nach der Vergiftung aber erholte sich das Thier und schien auch am zweiten und dritten Tage sich wohl zu befinden. Beim zweiten äusserte sich die Wirkung des Giftes nach 35 Minuten und der Tod erfolgte 2 Minuten später. Es zeigte bloss eine allgemeine Schwäche in den Gliedern und eine Athmungsbeschleunigung. Die Schleimhaut des Verdauungskanals hatte dasselbe Aussehen, wie in den beiden obenerwähnten Fällen; nur war der Magen durch eine bedeutende Menge grünen und mehlartigen Chymus ausgedehnt. Das fünfte Kaninchen endlich, welches ziemlich gut genährt war, bekam eine Auflösung von 0,062 Gramm Curare in 2 Gramm Wasser, bot aber, selbst einige

Stunden nach dem Versuche, nichts Abnormes dar und blieb auch den folgenden Tag wohl.

Diese Versuche berechtigen mich zu dem Schlusse, dass das Curare von der Magenschleimhaut resorbiert wird und dass, wenn die Herren Bernard und Pelouze behaupten, dass dieses Gifft, innerlich genommen, ganz und gar keine Wirkung hervorbringe, dies daher geschah, weil sie sich wahrscheinlich sehr kleiner Dosen bedient hatten und den Zustand des Magens und andere Individualitäten, welche die Wirkung der Gifte so oft modifizieren, nicht berücksichtigten. Ihre Experimente, welche sie in ihrem Mémoire *) veröffentlicht haben und welche die Nichtresorption des Curare durch die vom Körper eines Thieres getrennten Schleimhäute constatiren, sind also von weniger Bedeutung. Es ist seit langer Zeit bekannt, dass narkotische Gifte, direct in das Circulationssystem gebracht, weit schneller und stärker wirken, als wenn sie unmittelbar in den Verdauungskanal eingeführt würden. In dieser Beziehung muss ich aus meinen Experimenten schliessen, dass das spiritöse Brechnusextract dem Curare ganz analog sei. 0,01 Gramm des ersten, Kaninchen unter die Haut gebracht, rief bald nach 5, bald nach 7, manchmal aber nach 9 Minuten Tetanus und auch den Tod hervor, während 0,62 Gramm, in den Magen eingeführt, zwar ebenfalls Tetanus mit allen charakteristischen Symptomen der Strychninvergiftung und endlich auch den Tod hervorbrachten, aber einmal erst nach 30 Minuten, ein anderes Mal erst nach einer Stunde. 0,062 Gramm dieses Extracts, in den Magen eines grossen Hundes gebracht, blieben ohne Wirkung; 0,3 Gramm, wieder in den Magen eines anderen grossen Hundes eingeführt, hatten nach Verlauf von 30 Minuten Tetanus zur Folge, welcher sich 4mal wiederholte. Letzterer erholte sich nach 4 Stunden, blieb einige Zeit schwach, zwei Tage reichteù aber zu seiner vollständigen Herstellung hin. Eine Woche darauf brachten 0,062 Gramm dieses Extracts, in das Unterhautzellgewebe desselben Hundes gebracht, leichte Zuckungen hervor; die Erholung ging rasch vor sich. Zwei Wochen darauf zogen 0,062 Gramm Curare, unter die Haut ge-

*) Comptes rendus des séances. Octobre 1850.

bracht, blos eine leichte Schwäche der Extremitäten nach sich; Erholung nach $1\frac{1}{2}$ Stunden. Einem anderen Hunde von mittlerer Grösse wurden 0,062 Gramm Brechnusextract unter die Haut gebracht; Wirkung nach 7, Tetanus und Tod nach 25 Minuten. 0,062 Gramm Curare einem Hunde, der von derselben Grösse und gut genährt war, in das Unterhautzellgewebe eingeführt, äusserten ihre Wirkung nach $7\frac{1}{2}$ Minuten unter allen charakteristischen Symptomen dieses Gifte; der Tod erfolgte nach 10 Minuten.

Aehnliche Resultate lieferten auch die an anderen Thieren oft wiederholten Experimente, denen ich das Brechnusextract sowohl unter die Haut, als in den Magen brachte.

II. Nach meinen Versuchen, die ich an Thieren angestellt habe, muss ich der Meinung des Hrn. Bernard beipflichten, dass das Curare lähmend auf die motorischen Nerven einwirke; in dieser Beziehung ist nun die Richtung seiner Wirkung der des Strychnin diametral entgegengesetzt. Ich muss jedoch bemerken, dass, wenn man die Nerven unmittelbar nach dem Tode reizt, die Contractionen der entsprechenden Muskeln nicht immer ausbleiben. Diese Contractionen stellt Hr. Bernard vollständig in Abrede. Ich habe Muskelcontractionen während einiger Minuten auf Stich oder Einschnitt in den Nervus ischiadicus erfolgen sehen. So konnten noch die gereizten Nerven eines Pferdes, dem eine Auflösung von 0,25 Gramm Curare in eine der Jugularvenen injicirt wurde und bei dem der Tod nach 9 Minuten erfolgte, Contractionen der Muskeln 10 Minuten nach dem Tode hervorrufen. Einmal rief ich Muskelcontractionen 15 Minuten nach dem Tode bei einem Kaninchen her vor, unter dessen Haut ich 0,62 Gramm Curare, mit eben soviel Tanin vermischt, gebracht hatte (erste Wirkung nach $4\frac{1}{2}$, Tod nach 10 Minuten). Ein anderes Mal contrahirten sich die Muskeln nach mehr als 5 Minuten nach dem Tode bei einem anderen Kaninchen, welches durch eine unter die Haut gebrachte Mischung von 0,062 Gramm Curare, 0,02 Gramm Jod und 0,06 Gramm Jodkalium vergiftet wurde (Tod nach 10 Minuten). Obgleich es mir gelang, dergleichen Contractionen hervorzurufen, so bin ich doch geneigt, dieselben als Ausnahmen von der von Hrn. Bernard festgestellten allgemeinen Regel zu betrachten — Ausnahmen, die durch eine

unbekannte Individualität der Thiere oder andere noch unerforschte Momente bedingt sind.

Hr. Bernard und in der letzteren Zeit auch Hr. Kölliker folgern aus ihren Versuchen, dass das Curare ganz und gar keine Wirkung auf ein Glied hervorbringe, dessen Blutcirculation mit dem arteriellen System des übrigen Organismus nicht communicirt. Sie schlossen daraus, dass das paralysirende Agens sich von der Peripherie nach dem Centrum hin fortpflanze. Diese Wirkungsart der Curare ist, wie es die nachfolgenden Experimente deutlich beweisen, der des Strychnins entgegengesetzt: bei Hunden und Kaninchen, die in Folge von Strychninvergiftung gestorben waren und bei denen man vorher den Nervus ischiadicus durchschnitten hatte, rief ich durch Reizung derselben Nerven Muskelcontraktionen hervor, selbst 25 Minuten nachdem der nicht durchschnittene Nerv keine Contractionen mehr erzeugte. Dies beweist, dass das paralysirende Agens sich vom Centrum nach der Peripherie hin fortpflanze und dass die Durchschneidung der Nerven ihre Reizbarkeit in den durch Strychnin vergifteten Thieren unterhalte. Um mich zu überzeugen, dass die eben angeführten Phänomene vom Strychnin herrühren, stellte ich ähnliche Versuche an solchen Thieren an, die zuerst aufgehängt oder durch Coniin, Blausäure und andere Gifte getötet worden waren. War die Dauer der durch Reizung des zuerst durchschnittenen Nerven erzeugten Muskelcontraction von der Dauer der Contraction, welche auf Reizung des unverletzten Nerven erfolgte, bisweilen auch verschieden, so belief sich der Unterschied doch nie mehr als auf 1 bis 2 Minuten. Wandte man aber statt des Strychnins Curare an, so waren auch die Erscheinungen ganz entgegengesetzt. Bei den Hunden und Kaninchen, deren Nervus ischiadicus an einer Seite blos durchschnitten war, hörten die Contractionen gleichzeitig an beiden Seiten, gewöhnlich 1— $\frac{1}{2}$ Minuten nach dem Tode, auf. Die angeführten Versuche bestätigen also die Meinung der Herren Bernard und Kölliker, dass die Richtung des durch das Curare erzeugten paralysirenden Agens der Richtung, welche man gewöhnlich bei Paralyse bemerkte, ganz entgegengesetzt sei. Ganz andere Phänomene bemerkte man, wenn man die Cervicalpartie des Nervus sympathicus an einer

Seite durchschneidet. Bei einem Kaninchen nämlich, bei dem diese Operation vor der Vergiftung vorgenommen worden war, bemerkte ich gegen das Ende der Wirkung eine Erweiterung der Pupille und das Hervortreten des Augapfels aus der Augenhöhle; obgleich dieses Phänomen zu gleicher Zeit an beiden Augen sich manifestirt, so ist es doch an der durchschnittenen Seite weniger entwickelt, als an der nicht verletzten, und selbst einige Zeit nach dem Tode kann man einen Unterschied zwischen den Durchmessern beider Pupillen bemerken. Dies geschieht auch bei der Wirkung des Strychnins: die Pupille erweitert sich während des Tetanus weit stärker an der unverletzten Seite, als an der durchschnittenen.

III. Das Curarin, von meinem Collegen Hrn. Trapp nach der von den HHrn. Boussingault und Roulin angegebenen Methode bereitet, mit dem Unterschiede blos, dass er sich auch des wässerigen Extracts dieses Giftes bediente, wurde in Pulverform zu 0,05 Gramm unter die Haut eines jungen und ziemlich mageren Kaninchens gebracht. Es erfolgten nach 13 Minuten ähnliche Erscheinungen, wie nach der Anwendung des Curare; Tod nach 40 Minuten. Auch waren die Erscheinungen der durch Reizung der Nerven erzeugten Muskelcontraktionen mit denen des Curare identisch. In Folge dieser Thatsache müssen wir die Annahme Jener in Zweifel ziehen, welche die einheimischen Bewohner Amerikas das Curare aus verschiedenen Arten von Lianen mit einem Zusatz von Schlangengift bereiten lassen.

Wir wollen noch hinzufügen, dass die Siedehitze die toxische Wirkung des Curare nicht vernichtet.

IV. Es ist schwer, ein Antidot gegen das Curare zu finden, nachdem es, entweder in die Venen injicirt, in den Magen eingeführt oder durch das Unterhautzellgewebe resorbirt, in die thierische Oekonomie einmal gelangt ist. Das Curare, mit Tanin oder mit einer Auflösung von Jod in Jodkalium enthaltendem Wasser vermischt, zieht ebenfalls den Tod nach sich. Ich habe bemerkt, dass sogar 0,062 Gramm Curare, mit eben soviel Tanin oder 0,02 Gramm Jod vermischt, den Tod unter allen charakteristischen Symptomen des Curare zur Folge hatte und obgleich die Muskelcontraction, welche durch die Reizung der Nerven hervorgerufen

wurde, länger dauerte, als wenn reines Curare in die thierische Oekonomie gelangt wäre, so vermag ich doch nicht zu entscheiden, ob dieses vom Antidot (Tanin oder Jod) herriührte oder die Individualität der Thiere diesen Unterschied in den Erscheinungen bedingte.

Obgleich ich nach der Application eines durch Vermischung einer Taninlösung mit einer wässerigen Curarelösung erhaltenen Präcipitats (gerbstoffsaures Curarin) unter die Haut von Kaninchen keine Vergiftung wahrnehmen konnte, so sind doch im Allgemeinen die Antidota, nachdem das Curare seine Wirkung einmal hervorgebracht, nicht mehr im Stande dieselbe zu ändern; ja das Strychnin selbst bringt keine Wirkung mehr hervor, sobald die des Curare sich manifestirt hat.

Ebenso kann auch das Curare die Wirkung des Strychnins nicht aufheben, wenn sich dieselbe kund zu geben begonnen hat. Nach einer Anwendung eines Strychninsalzes mit Curare bemerkte ich keine zusammengesetzte Wirkung; meistentheils aber trat bald die Wirkung des einen, bald die des anderen Giftes hervor, und zwar hing es erstens von der relativen Quantität, zweitens von der Form der angewandten Gifte ab; das Gift nämlich, welches sich leichter im Wasser auflöst und folglich am leichtesten resorbirt wird, übsserte auch seine Wirkung früher. Ich habe nie die Wirkung des Strychnins die des Curare aufheben sehen und umgekehrt, wenn diese Gifte zu gleicher Zeit, aber nur in hinlänglicher Quantität angewandt werden, so dass die Ansichten der HHrn. Morgan, Harley und Anderer in der Unzulänglichkeit der von ihnen angewandten Dosen ihre Erklärung finden können. Dass also das Curare oder das Strychnin als Antidota bei Vergiftung gegenseitig auf einander wirken, kann ich, meiner Erfahrung gemäss, nicht zugeben.

V. Die Gegenwart des Curare kann durch eine Reaction auf Curarin entdeckt werden. Die besten Reagentien für das letztere sind dieselben, wie beim Strychnin: ein Gemisch von Schwefelsäure mit chromsaurem Kali oder mit Kaliumeisencyanid. Die kleinste Quantität Curarin, in einem Tropfen Wasser bei Hinzufügung von etwas chromsaurem Kali oder Kaliumeisencyanid auf-

gelöst und mit einem Tropfen durch gleiche Theile destillirten Wassers verdünnter concentrirter Schwefelsäure vermischt, bringt eine braune Färbung hervor, welche unmittelbar darauf in ein in die Augen springendes Violettrotth übergeht. Die rothe Färbung ist ziemlich stabil und ändert sich selbst beim leichten Erwärmen der Mischung nicht bald. Das mit concentrirter Schwefelsäure vereinigte Bleihyperoxyd sowohl, als die Behandlung durch Galvanismus sind ebenfalls gute Reagentien für das Curarin. Das erstere bringt eine violette, der letztere eine rothe Färbung am positiven Pole der galvanischen Kette hervor. Ist aber die Quantität des Curare nicht hinreichend genug, um aus demselben Curarin zu bekommen, so kann man auch auf eine Curarelösung reagiren, wobei statt eines schönen Roth ein unreines Violett zum Vorschein kommt.

Folgerungen.

1. Das Curare bringt, ebenso wie das spirituöse Brechnuss-extract, stets eine bestimmte Wirkung hervor, wenn es in den Verdauungskanal eingeführt wurde; seine Wirkung ist aber dann, unter gleichen Bedingungen von Seiten des Thieres, schwächer, als wenn es in eine Vene oder in das Unterhautzellgewebe gebracht wäre.

2. Wir haben ferner keinen Grund, dem Curare eine besondere Beschaffenheit oder eine besondere chemische Zusammensetzung (z. B. die Gegenwart von Schlangengift) zuzuschreiben, was sowohl einige ältere (Condamini, Pau, Bankrost) als neuere Experimentatoren (Bernard, Pelouze, Alvaro-Reynoso und Andere) zur Meinung veranlasste, dass die Wirkung der Curare ganz eigener Art sei und dass dasselbe von der Magenschleimhaut nicht resorbirt würde.

3. Das Curare, als narkotisches Gift, ist denselben Gesetzen, wie das spirituöse Brechnussextract und andere narkotische Gifte unterworfen; je magerer nämlich das Thier ist, je länger es gehungert hatte und je mehr sein Magen leer ist, desto stärker, schneller und deutlicher kommt die Wirkung des Curare zum Vorschein; entgegengesetzte Umstände können diese Wirkung blos schwächen.

4. Die Muskelcontraction während der Reizung der Nerven hört nicht, wie es Hr. Bernard behauptet, immer unmittelbar nach dem Tode auf.

5. Die Behauptung hingegen des Hrn. Bernard, dass die lähmende Wirkung, welche das Curare auf die Muskelnerven und endlich auch auf die Nervenstämmme hervorbringt, der gewöhnlichen Richtung ganz entgegengesetzt sei, kann durch die Versuche an den vermittelst Curare vergifteten Thieren, bei denen der Nervus ischiadicus zuerst durchschnitten wurde, vollständig bestätigt werden.

6. Bei der Durchschneidung der Cervicalpartie des Nervus sympathicus scheint das Curare auf die Pupille der unverletzten Seite stärker zu wirken, als auf die der durchschnittenen.

7. Die Wirkung des Curarins ist der des Curare ganz analog; und wir haben keinen Grund, im letzteren die Gegenwart von irgend einer unbekannten Substanz (Schlangengift u. a.) anzunehmen.

8. Weder Tanin, noch Jod oder Strychnin sind im Stande, die Wirkung des Curare aufzuheben, wenn es in hinlänglicher Quantität angewandt worden ist; seine Wirkung kann blos scheinbar modifizirt werden.

9. Weder das Curare, noch das Strychnin, in zur Vergiftung geeigneter Quantität gereicht, können gegenseitig ihre Wirkung aufheben, und dasjenige von beiden, welches leichter resorbirt wird, äussert auch meistens seine Wirkung früher.

10. Um die Gegenwart des Curare zu entdecken, muss auf Curarin ein gleiches Reagens angewandt werden, wie auf Strychnin, mit dem einzigen Unterschiede blos, dass die durch Schwefelsäure mit chromsaurem Kali, mit Kaliumeisencyanid oder Bleihyperoxyd hervorgebrachte Färbung stabiler ist, als bei der Reaction auf Strychninsalze. Die Reaction des Galvanismus auf Curarin ist auch dieselbe, wie beim Strychnin.

Anhang.

Zur Zeit, als ich die Untersuchungen über das Curare vornahm, lag mir blos ein Auszug vor aus dem über diesen Gegenstand handelnden Aufsatz des Hrn. Professor Kölliker, welcher Auszug in den „Comptes rendus des séances etc.“ vom November

des vorigen Jahres abgedruckt war. Erst in den letzten Tagen bekam ich die Abhandlung dieses Gelehrten im Originale, welche im X. Band von Virchow's Archiv für September und October des vergangenen Jahres erschienen ist. In dieser ausführlichen Abhandlung, welche sehr viele interessante Versuche an verschiedenen Thieren enthält, beschreibt auch der Verfasser seine Experimente bezüglich des innerlichen Gebrauches von Curare. Die Resultate, zu denen dieser Gelehrte gelangt ist, sind den meinigen ähnlich. Aber sowohl ihm, als den anderen Experimentatoren entging es, die Wirkung des Curarins (Alcaloid von Curare) zu erforschen und auf diese Weise eine der wesentlichsten toxicologischen Fragen hinsichtlich dieses rätselhaften Giftes zu lösen, wodurch sich auch meine Untersuchungen von denen der Hrn. Köllecker und Bernard unterscheiden.

XXVII.

Klinische Beiträge.

Von Dr. Fr. Esmarch, p. t. Director der chirurg. Klinik in Kiel.

(Fortsetzung von Bd. X. S. 316.)

2. Embolische Apoplexie durch Lösung von Fibringerinseln aus einem Aneurysma der Carotis.

Seitdem Virchow in seiner schönen Arbeit über die acute Entzündung der Arterien (im ersten Bande dieses Archivs) nachgewiesen, dass Blutgefäße durch Pfröpfe, welche von entfernten Gegenden des Gefäßsystems herbeigeführt wurden, plötzlich verstopft werden können, ist die Lehre von der Embolie bereits zu einem umfangreichen Kapitel der Pathologie geworden. Es liegt in der Natur der Sache, dass die klinische Bedeutung solcher neu