



ÉRTESÍTŐ

AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYELET ORVOS-TERMÉSZETTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁBÓL.

I. ORVOSI SZAK.

XX. kötet.

1898.

III. füzet.

A különböző curare fajok alkáloidáinak hatásáról.

(Dolgozat a lipcei egyetem gyógyszerzeti intézetéből.)

JAKABLÁZY ZSIGMOND tanársegédétől.

Alig van a toxicológiának még egy olyan kérdése, mely annyira volna tanulmányozva, mint a curare; de dacára, hogy a legjelesebb észlelők egész legiója foglalkozott hatása megvizsgálásával, mindazonáltal nem mondható az kimerítettnek és minden tekintetben tisztázottnak. Az észlelők által leírt eltérő eredmények, a melyek nem is csak mindig quantitativ természetűek voltak, hanem sokszor egymással ellentétes physiologiai jelleggel bírtak, nem az ilyenmű vizsgálatok kivételének nehézségeire, hanem minden bizonnyal arra vezethető vissza, hogy ninesen még egy második olyan mérég, a mely annyi válfajban, egymástól annyira különböző vegyi és fizikai sajátosságot mutató módosulatban kerülne forgalomba, mint éppen a curare.

Ismert dolog, hogy a curare nem egy egységes vegyi test, a mely, ha tiszta, mindig ugyanazon összetételű, hanem complicalt növényi kivonat, a melynek előállítása, beszerzési helye, származása, biztos kereskedelmi piacza sokáig teljesen homályba volt burkolva, sőt még most is sok kérdést kell felelet nélkül hagynunk, a melyek a curare származására, előállítási módjára vonatkoznak.

Nehéz volna előszámlálni csak a nevesebb észlelőket is, a kik a curare hatásának vizsgálatával foglalkoztak. Annyit azonban bátran mondhatunk, hogy az észlelők között újabban a legelőkelőbb helyet БОЕНМ tanár vívta ki magának, a ki a különböző curare fajok közt levő eltéréseket megvizsgálva, köztük éles határt vonni megtanít. A különböző curare fajok hatékony alkotó részeit — alkaloidjait — előállítva, egy egységes anyaggal folytatja kísérleteit; a fajok kö-

zötti hatáskülönbséget tisztázza és megjelöli azok használhatóságát és alkaloidáik hatékonyságának fokát.

A BOEHM tanár vizsgálatainak kiegészítő részét képezi F. TILLIE¹ részletes tanulmánya, a kinck, BOEHM tanár oldala mellett dolgozva, a tiszta curarin hatás földerítésében jut jelentékeny szerep.

Nem hiszem, hogy fölösleges munkát végeznék, a mikor e pharmacologiai vizsgálódásoknál elkerülhetetlen méregnek válfajait, és azok hatékony alkotó részeit röviden ismertetem. Tudomásom szerint a magyar irodalomban nem jelent meg olyan közlemény, a mely a curare ismét újabb adatok nyomán tárgyalná.

A gyógyszerismereti tankönyvek csak hézagos adatokat nyújtanak úgy a curare származásáról, valamint annak válfajai között levő különbségről. Hatékony alkotórészeiről pedig vagy csak röviden, vagy az újabb vizsgálatok szerint, tévesen tesznek említést, s azon keveset is, a mit a curarera vonatkozólag nyújtanak, kételkedve, még csak a valószínűség biztonságával sem mondhatják ki. Én a curare fajok ismertetését R. BOEHM-nek közleményeiből² veszem át, mint a melyek e téren legalaposabb tanulmányoknak tekinthetők. A curare minden fajtájának átvizsgálására magamnak is bőven volt alkalmam BOEHM tanár intézetében s nyert tapasztalataim csak megerősítésére szolgálhatnak az említett közlemények leírásainak.

BOEHM a curare fajokról szóló összes irodalmi adatokat átvizsgálva, HUMBOLDT, SCHOMBURGK, főképpen pedig G. PLANCHON nyomán, geographiai fekvés és a strychnos fajok szerint, négyféle curarét különböztet meg:

1. a felső amazon vidéki curaret, a mely a strychnos castanea Wedd-től származik;

¹ Ueber die Wirkungen des Curare und seiner Alkaloide. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie. 1890. XXVII. kötet.

² a) Festschrift zu C. Ludwig's 70 Geburtstag 1886.

b) Das südamerikanische Pfeilgift curare in chemischer und pharmacologischer Beziehung I. Theil: Das Tubocurare. 1895. Des XXII. Bandes der Abhandlungen der mathematisch-physischen Classe der königl. Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften No. 3.

c) Das Calebassencurare II. Theil. }
 d) Das Topfcurare III. Theil. } 1897.
 e) Ueber einige Curarerinden. }

Des XXIV. Bandes der Abhandlungen der mathematisch-physischen Classe der Königl. Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften No. I.

2. az orinocoi curaret, melynek származása a *strychnos gubleri* G. PLANCHON-tól és a *strychnos toxifera* BENTH.-től ered;

3. a francia guianai curaret, mely a *strychnos crevauxii* G. PLANCHON-tól nyeretik, és végre

4. az angol guianai curaret, melyet a *strychnos toxifera* BENTH. kérgéből állítanak elő.

A curare fajok ez osztályozása azonban sokkal kevesebb értékű azon elnevezéseknél, a melyet a különböző curare fajok a kereskedelmi forgalomban nyernek. A curare fajok piaczi elnevezése azon tartálytól származik, a melybe a curaret az előállítók, a különböző indián törzsek, besűrítették. E tekintetben az utóbbi 10 év alatt a következő 3 curare faj fordult meg az európai piacon, u. m.:

I. a **tubocurare**, mely átlagosan 25 cm. hosszú és 4—4.5 cm. átmérőjű üreggel bíró bambusznád esővekbe van besűrítve. Az egész tubus súlya 275—350 grm., a miből körülbelül 70 gramm esik a bambuszesőre. Valószínűleg az amazonvidéki *strychnos castalnaea*-tól nyeretik. A bambuszeső alját az ízek természetes harántkorongja zárja el, míg felső szabad végét egy fölragasztott pálmalevél darab. E gyöngé záró dugaszra különben nem is igen van szükség, mivel a eső felső nyílásánál 2—3 cm. hosszú rész üresen van hagyva s a curare a nyílásnál meglehetősen vastag rétegben egészen be van száradva. A eső belsejének a közepe kissé nedves, kiszáradatlan, tésztaszerű. Az egész állomány sötétbarna és metszési lapján számos kisebb-nagyobb üreg található. A szárazabb rétegek, mint a nyílást elzáró és a eső oldalára tapadó rész szemeses törésű és kissé a sárgásba hajló színű. Igen jellemző a tubocurarera az a sok, szabad szemmel is kivehető, sárgás kristály, a mely az anyag minden részében gazdagon található. Miután e kristályok a drógoisták által forgalomba hozott kisebb csomagokban is fellelhetők, a tubocurarenek legjobb ismertető jelei. Ha a tubocurare nincsen teljesen kiszáradva, akkor gyenge eichoriapasta szaga van. Kiszáritás után az egész anyag igen finom porrá törhető. Víz tartalma 11—14 $\frac{1}{3}$ -ot teszen ki, vízben 84% oldódik belőle. Kihevítve 12.3% ásványi részt hagy hátra.

A tubocurarenek 13—15%-a *curin*, a mely igen apró sphäro-kristályokból álló test, ezenkívül van benne 9—12% *tubocurarin* és sok *kristályzárvány*.

A *curin* ($C_{18}H_{19}NO_3$) F. TILLIE vizsgálatai szerint, úgy meleg-, mint hidegvérű állatoknál hatástalan a mozgató idegek izomi végződéseire. Békánál 0·02—0·05 grm. szív működési zavarokat, peristaltikás izgatottságot okoz s végtére a szívet hűdíti. Melegvérű állatoknál a keringési szervek zavarait és a vérnyomás süllyedését eredményezi.

A *tubocurarin* ($C_{19}H_{21}NO_4$) hatása részben megegyező a calebassen curareból előállított curarin hatásával, de halálos adagjára a halál később következik be (12—18 óra múlva). Hatása főképpen az edénymozgató idegekre gyakorolt hűdítő befolyása által tér el a curarin hatásától, a minek következtében az üteres feszülés esőkenése s állandó vérnyomás süllyedés keletkezik, a mi végtére az alkalmazott mesterséges légzés daczára is halált okoz. BOEHM tanár különösen melegvérű állatokon, nyúlakon, tanulmányozta hatását, s a leírt tünetek arra vonatkoznak. Hidegvérűeken nem volt tanulmányozva.

A tubocurarinra igen jellemző a már említettem nagymennyiségű kristály, a melyek quareit kristályoknak bizonyultak, és a melyek oly nagyok, hogy szabad szemmel is jól kivehetők. BOEHM említ egy 2 cm. hosszú és 0·5 cm. széles kristályt.

II. A **calebassen curare** lopó alakú tökhéjakra sűrítve jön forgalomba. A lopó elkeskenyedett nyílása összegöngyölt pálmalevéllal vagy puha faesappal van eldugaszolva, körülbelül $\frac{3}{4}$ részéig van curareval megtöltve. Egy calebassen súlya átlagosan 100—186 grm. a miből a tökhéjra 30—40 grm. esik. Származása, legnagyobb valószínűség szerint, a strychnos toxifera BENTH. és a strychnos GUBLERI-től ered.

A calebassen curare egész anyaga egynemű, igen kemény, sötétbarna színű és igen keserű ízű. Daczára száraz voltának, csak igen nehezen porítható; pora fahéj-barna, kristályok nincsenek benne.

Szárítva 5—12% vizet veszít. Vízben való oldhatósága tág határok közt ingadozik: 34—75% oldódik belőle. Kihevítve 6·1%-nyi ásványi részt hagy hátra.

A calebassen curare főhatóanyaga a *curarin*, $C_{19}H_{26}N_2O$, a mi részben mint chlorid, részben mint borostyánkősavas só foglaltatik a curareban. (Curarin elnevezés alatt mindig csak a calebassen curareból nyert alkaloida értendő.)

Az általánosan ismert curare hatást ez idézi elő s pharmakologiai és élettani vizsgálódásoknál ennek a hatására van szükségünk. Nyúlnak 1 kgr. testsúlyára pontosan 0·34 mgr. szükséges belőle halálos adagúl. A halál a befeeskendés után 15' múlva következik be. TILLIE vizsgálata szerint a béka 1 gm. testsúlyára 28 százvezred milligramm szükséges, hogy teljes hűdés következzen be a befeeskendéstől számított 1 óra alatt.

A calebassen curareban még egy, a curinhoz hasonló hatású test is foglaltatik, a mely eleinte, a curare hatásmódjára, hűdéses állapotot okoz, később pedig a reflex ingerlékenységet fokozza, a mi néha tetanusos rángásig emelkedhetik. (Tehát éppen úgy, mint az a curarenál van abban az esetben, ha az edények alákötésével a curaretartalmú vér útját az izmoktól elzárjuk és csupán a gerinceggyhoz engedünk útát. TILLIE.)

E curinhoz hasonló alkaloida azonban csak igen kis mennyiségben foglaltatik a calebassen curareban, úgy, hogy csak 1 a 100-hoz arányban van benne a curarinhoz viszonyítva.

III. A bőgrékebe sűrített curare (Topfcurare) képezi a kereskedelmi harmadik curare fajt. Az apró, máztalan és kiégetetlen, szürkés eszerép fazekacsákák súlya 90—150 gr., ebből a curare tartalomra átlagosan 25 gr. esik.

Az összes curaremennyiség teljesen ki van száradva és erősen tapad a eszerépfalhoz, sötétbarna színű, száraz, kagylós törésű és friss törésű lapján fénylő.

Pora szürkésbarna s jellemző áromás szaga van. Szabad szemmel kivehető kristályok, mint a milyen a tubocurarenál említve volt, ninesenek benne, de ha glycerinben lágyítva, góreső alatt nézzük, sok 4 lapú kaliumsulfat prismát találunk benne.

100° C.-nál szárítva 8·33% az elszálló nedvesség által támadt súlyveszteség. Platinesészében hevítve 7·9% ásványi maradékot hagy hátra. Vízben 50—87% oldódik belőle.

A calebassen curaretől vizes oldata könnyen különböztethető meg az által, hogy megsűrve metaphosphorsavval azonnal bő mennyiségű espadékot ad, valamint maró-ammoniókkal is üledék képződik, platinechloriddal pedig reductio keletkezik.

A fazekakba sűrített curareban hatóalkató részekül *protocurint*, *protocuridint* és *protocurarint* találunk.

A *protocurin* ($C_{20} H_{23} NO_3$) nem hat a szívre, sem a reflex-ingerlékenységre, hanem gyenge curarehatást okoz, belőle 7 mgrm. szükséges egy béka teljes hűdésének előidézésére.

A *protocuridin* ($C_{19} H_{21} NO_3$) egészen ártalmatlan test.

A *protocurarin* ($C_{19} H_{25} NO_3$) pedig jóval erősebb hatású, mérgeesebb anyag a curarinnál. BOEHM vizsgálatai szerint a míg a curarinnál csupán 0.34 mgrm. kell nyúlnak 1 kiló testsúlyára halálos adagképen, addig a protocurarinnál 0.24 mgrm. is előidézi a halált.

A mint a leírtakból kitűnik farmakologiai és élettani vizsgálódásoknál az úgynevezett curarehatás elérésére vagy csak csekélyen curare vagy curarin használendő. A fazekakba sűrített curare már csak azért sem használható, mivel igen gyakran van hamisítva s e miatt az egyes edények tartalma egymástól igen eltérő erősségű, de másfelől tiszta curarint nem is tartalmaz.

A tubocurare nagy mennyiségű (50%) curin tartalmánál fogva és a tubocurarinnak, már leírtam, hatásánál fogva, szintén rossz anyag kísérletezéseknél.

A mint ismeretes, mindaddig, a míg BOEHM tanár a tiszta curarint elő nem állította, a curare adagját számokban meghatározni nem lehetett, hanem minden egyes curare oldatnak erőssége, hatékonysága, esetről-esetre volt meghatározandó. Tekintve a különböző curare fajok hatóalkató részei közt levő különbségeket, esodálni sem lehet, ha a hatásáról felszínre kerülő vizsgálatok ellentmondók voltak egymással. És éppen a mint eddig lehetetlen volt egységes megállapodásra jutni a curare hatására vonatkozólag, úgy nem sikerült volna az ezután sem mindaddig, a míg a vizsgálok egymástól elütő anyaggal folytatják kísérleteiket.

A mióta CLAUDE BERNARD¹ KÖLLIKER² a curarenek peripheriás hűdítő hatását kimutatták, azóta folyton újabb és újabb vizsgálatok történtek a curare hatásának tisztázására, de eredménytelenül. Hogy mást ne említsek, az említettem két szerző curarin hatása folytán az érzést nem találja bántalmazva, míg SCHIFF³ s később STEINER⁴ az érző idegvégződéseket is hűdötteknek találják, vagy legalább is

¹ Leçons sur les effets des substances toxiques, Paris 1857.

² Archiv Virchow's 10 Band 1856

³ Archiv für Anatomie und Physiologie 1860.

⁴ Das American Pfeilgift curare. Leipzig 1877.

olyan fokban bántalmazva, a mely az érzékenység nagyfokú meggyengülését vonja maga után. Az újabb vizsgálatok közül sem BOEHM, sem TILLIE¹ nem kapja az érző idegeket bántalmazva s utóbbi szerző a lekötött üterű végtagokon, valamint a CLAUDE BERNARD-féle en masse alákötéssel a keringésből kizárt végtagokon keletkező deprimatiót az agy gátló hatásából magyarázza, a mely eltűnik gyorsan, ha a nyúltagyat átvágjuk; vagy a reflex ingerlékenység állandóan meg is marad, ha az agyat a gerinezagytól a végtag lekötése előtt választottuk el.

A lipesei gyógyszer-tani intézetben jelentkezésemkor, BOEHM tanár munkakörömül azt tűzte ki, hogy egyrészt tanulmányozzam a curarin hatása időbeli eloszlását, tekintettel a hűdés bekövetkeztére és a javulás beálltára. Vizsgáljam meg a curarin hatását különböző kétéltűekre; másrészt a különböző curareknak egyáltalán nem, vagy csak kevésbé vizsgált s BOEHM tanár előállította alkaloidái hatását határozzam meg.

Kísérleti eljárásomnak, tekintve föladatomban első részét, olyan-nak kellett lennie, hogy a curarinhatás különböző időszakában a mérgezett állatot leöltem, hogy a további mérgefölvétel a vérből lehetetlen legyen s a hevenyében kikészített gastrocnemiusán tanulmányoztam myographiás úton az ideg izgatására keletkező esetleges változásokat.

Ily módon járva el, az idegvégék bénulását lépésről-lépésre követhetjük és az idegre gyakorolt hatásnak azon időszakát vizsgálhatjuk át, a mikor az a legkisebb fokú alteratiótól kezdve a teljes bénulásig fokozatosan befolyásoltatik a curarin által.

A peripheriás hűdés fokozatos bekövetkezésének vizsgálására tehát, az először BOEHM által használt, úgynevezett kifáradási rángás-sorozatot (Ermüdungsreihe) vettem föl minden egyes esetben.

Idegizom készítményeim idege felől izgatására mindig ugyan-azon erősségű záródáskori áramesapást használtam, a melyet két másodpercnyi időközökben vezettem az idegen keresztül.

Kísérleteimet párhuzamosan rana temporaria és rana esculenta végeztem, megállapítandó azon időbeli különbséget is, mely a két béka-faj közt esetleg mutatkozik a curarin hatásában.

A rángásgörbéket a BOEHM tanár által összeállított myogra-

¹ Archiv für. exper. Path. u. Pharmac. XXVII. 1890.

phion-asztalon vettem föl, melynek berendezése részletesen van ismertetve BOEHM-nek „Beschreibung eines Myographiontisches für pharmakologische Untersuchungen“ című közleményében,¹ s e helyen csupán annyit említek föl, hogy az állandóan e célra berendezett asztalon négy részét különböztethetjük meg az eszköznek, u. m. egy Ludwig-Palzar féle kymographiont, a melynek a myogrammok fölvételére szolgáló korongja körülbelül $\frac{3}{4}$ óra alatt teszen egy fordulást, egy szánkagépet az inger erősségének szabályozására, egy óraművet, a mely minden 2 másodperczben ad le egy szakítás-kori áramesapást az asztal negyedik részéhez, a melyen az idegizom készítmény van megerősítve. A készítmény indirect izgatása az ideg lefutásának három különböző helyén hajtható végre.

Az inger útjának elzárása, vagy az indirect izgatásnak direct való átváltoztatása és megfordítva, egyetlen mozdulattal vihető keresztül 2 egymáshoz közel levő áramszakító, illetve nyitó kules segítségével. Végre, egy minden 2 másodperczben fölgylő villanyláng mutatja, hogy az inger tényleg áthaladt készítményünkön.

Az idegizom készítménynek a myographion asztalkáján való elhelyezése után, mindig a legerősebb ingert kerestem meg, vagyis azt, a mely az egyes áramesapások mellett az izom legerősebb összehúzódását és így a legmagasabb rángásgörbét idézte elő s a görbét ezzel vettem föl.

A calebassen curareból frissen előállított curarinnak olyan hígítású oldatával kísérleteztem, a melynek minden köbcm.-jében 0.0001 gm. curarin volt. Ez oldat bóralfecskendezése mindig a szájon, illetve a nyelven keresztül a hasi nyiroktömlőbe történt s így a befecskendezett mennyiségből a legkevesebb sem folyhatott vissza a beszúrás helyén, a mi más befecskendezési módnál elkerülhetetlen.

Szükségesnek tartom még megjegyezni, hogy kísérleteimhez mindig csak hím békákat használtam, nehogy a peték súlya, a mi sokszor tekintélyes mennyiséget teszen ki, (néha 25 grmot is) helytelen adagolásra vezessen, a mi aztán módosítólag folya be a kapott adatokra.

I. *Mennyi idő múlva következik be a curarin befecskendezése után a peripheriás idegvégék teljes hűdése?*

¹ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1895. XXXV. Band. 9 Seite.

TILLIE-nek már említettem közleménye részletes fölvilágosítást nyújt a curarin okozta tünetek lefolyásának időtartamáról s ugyancsak az ő gondos tanulmányában a curarin adagját is pontosan meghatározva kapjuk úgy, hogy a helyes adag megtalálásának időrabló mechanicus munkájától teljesen megmentve, az általa normalisnak felvett curarin adaggal kezdetjük meg a kísérletezést.

TILLIE úgy találta, hogy 0.00000028 gm. curarin a béka 1 gm. testsúlyára annak teljes hűdését eredményezi. Az akaratlagos mozgásokat 30 perc múlva, a reflex mozgásokat pedig 1 óra alatt függeszti föl ez adag. Az igen gyenge lélekzési mozgások 2 órai méreg hatás után tűnnek el teljesen. Ez adagot mindig gyógyulás követi, mégpedig úgy, hogy a hűdött részek mozgékonyasága fordított sorrendben tér vissza, mint a milyenben a hűdés föllépett. Az állat teljes fölépülésére nyáron 24 órára, télen pedig 2—3 napra volt szükség.

Mielőtt a normal curarin adaggal végeztem kísérletek táblázatos összeállítását közölném, szükségesnek tartom megjegyezni, hogy a curarin hatása alatt fölvett kifáradási sorok nem rövidülnek arányosan a befeeszkendezés után eltelt idővel, hanem egy bizonyos ideig a görbesor alig mutat eltérést a normalistól, a mi igen természetes; hiszen a curarin fölszívódására, a véráram által való szét-hordására bizonyos idő szükséges, ha azonban már a vér méreg-tartalmának tömörsége egy bizonyos fokot elért, akkor egyszerre rohamosan kezdenek a görbesorok rövidülni, még pedig a békafajnál igen jelentékeny időkülönbséggel.

A mint ismeretes, az ép izom ép ideg mellett idege felől való izgatásra több ezer összehúzódnást végez, míg a természetes kifáradás folytán az összehúzódnások mind erőtlenebbek lesznek és végre 0-lal lesznek egyenlők; az ideg felőli izgatást követő kifáradás később következik be, mintha az izmot magát ingereljük. Az is régen kimutatott tény, hogy e viszony curarin hatás alatt megfordul s az izom közvetlen izgatásra még akkor is reagál, a mikor már az idege felőli ingerlésre semmi rángást nem kapunk.

E körülmény bizonyítja, hogy a curarin hatás alatt fölírt kifáradási görbesorozat megrövidülése nem az izomzat kifáradásának következménye. E szempontot kísérleteimmél nem hagytam tekinteten kívül, s a kifáradási rángássorozat végén direct izgatási gör-

békét vettem mindig föl, a melyek az izomzat reagáló képességét élénken tüntetik elő.

Az állat lefejezése előtt mindig megfigyeltem annak mozgékonyágát, úgy az akaratlagos, valamint a reflex mozgásait, kerültem azonban a reflexek hosszabb vizsgálatát, mivel ily állapotban kétszeresen fárasztólag hat ez az állatra s így módosítólag foly be a kísérlet lefolyására.

Tekintettel arra, hogy békánál úgy izolált szívvizsgálatoknál, mint idegizom készítményeken végzett kísérleteknél a béka állapota szerint, igen eltérő eredmények találhatók, s tekintve, hogy a béka állapotára igen jelentékeny befolyása van éppen az évszaknak — a nyári meleg különösen lomhává teszi — kísérleteimet hetenként frissen fogott békákon végeztem s egész idő alatt hűvös helyen tartottam. Mindezek daczára, nem tartottam fölöslegesnek minden új hozatalból rendes kifáradási görbesort fölvenni és a curarin hatása alatt kapott értékeket ezzel állítani viszonyba.

Hogy e tekintetben óvatosságom nem volt fölösleges, az mutatja leginkább, hogy G. SANTESSON a február 2-án fölvevett kísérleti jegyzőkönyvében rana temporaria-nál majdnem 10,000-re teszi a kifáradási görbe egyes rángásainak számát; míg én az alább mellékelt kísérletem szerint azt jóval kevesebbnek találtam.

I. kísérlet. 1898. május 11-én, 58 gm. rana temporaria, lefejeztetik délelőtt 10 óra 15 perczkor. Az idegizomkészítmény ki-praeeparálása 10 óra 20 p.-kor ér véget, a mikor a görbesorozat kezdetét veszi. A szakításkori áramesapással való ízgatás az ischiadicus közepén történik. Az izomrángás tart. d. e. 10 óra 20 p.-tól d. u. 1 óra 40 p.-ig, tehát 3 óra 20 perczen keresztül. Az összes rángások száma 6200.

Az első rángások magassága 8 mm., a 40—50-ik rángásig kisérték a növekvés, innen egészen végig igen mérsékelten haladó és látható a görbesoron, úgy, hogy az 1000-ik összehúzódnás után is az egyes rángások magassága még mindig 6 mm.-t teszen ki. A görbe lefolyását semmi rendellenesség nem zavarja. A maximalis inger 172 mm. hengertávolság.

A mint látszik, tehát a SANTESSON találta 10.000 összehúzódnás majdnem felére szállott alá az én kísérletem idejében. E szám sem mondható még középértéknek, mivel ennél jóval kevesebb ösz-

szehúzódást végező normál görbesorokat is kaptam, úgy, hogy közép értékűl 4500-nál több rángást nem vehetek föl.

Nem hagyhatom említésen kívül, hogy az egészen ép izom-írta kifáradási görbesorozaton is fordulnak elő némi rendellenességek, jöllehet csak kis számában a kísérleteknek. E rendellenességek részint egyes szabálytalanul nagy vagy kicsiny összehúzódások alakjában mutatkoznak, a mi különösen gyakran a kifáradási görbe végén, a már nagyon kimerült izom rángásainál látható. De nyilvánulhat e szabálytalanság az izomnak a kezdeti állapothoz viszonyított megrövidülésében vagy megnyúlásában. A normális görbesorok válfajai szépen vannak előtűntetve G. SANTESSON „Nerven endwirkung methylierter Pyridin-, Chinalin-, u. s. w. Verbindungen“ című közleményében,¹ s így ezek részletes ismertetését mellőzve, annyit említek föl esupán, hogy a mikor kísérleti táblázatomban bármiféle rendellenességről szólnok, az jóval túlhaladja a szabálytalanság azon fokát, melyet néha ép idegizom készítményeken is láthatni.

Azon berendezésű asztalnál, a melynél myographiás vizsgálataimat végeztem, az izomidegkészítmény rángását a könnyű faemelyű kétszeresen nagyítva írja föl a kormozott papirlapra s én a mellékelt ábrákban a rángások magasságát, minden kisebbítés nélkül, tüntetem föl, tehát úgy, a mint azok a myogrammokról lemérhetők.

A táblázatos összeállításban a curarinhatás ugyanazon időtartamából kísérleteim közül mindig azon kettőt közlöm, a melyek a legkisebb és legnagyobb határértéket tüntetik föl és így a többi kísérletem adata a közölttem két kísérlet értékei közt mozgott.

Nem tartottam ezélszerűnek a középértékek kiszámítását, mivel ez esetben a méreghatás ugyanazon időtartama után észlelhető különbségek nem tűnének ki, de másfelől középértéket venni föl egy szám és 0 közt, nem is lehet.

A normalnak felvett (0.00000028 gm., 1 gm. testsúlyra) curarin adagra keletkező hatás, a bénulat kezdetétől egészen a teljes hűdésig a következő táblázatos összeállításban látható:

¹ Archiv für experimentelle Path. und. Pharmak. 1895. XXXV. B.

I. táblázat. Rana temporaria kifáradási ránkásgörbéjének adatai curarin hatás alatt.

A kísérlet száma	A béka súlya grm.-okban	A befeeszkendezett curarin mennyisége mgm.-ban	A befeeszkedés után hány perc tellett el?	A kifáradási görbesor kezdete	A kifáradási görbesor bevégeződése	A görbesor tartama percekben	A maximális inger mm. hengereltávolsága	A ránkások összes száma	Megjegyzések
1	45	0·01260	5	9 ó. 15 p.	10 ó. 35 p.	80	170	2400	A ránkásgörbék folytonosan kisebbbednek.
2	38	0·01034	"	10 ó. 50 p.	11 ó. 57 p.	67	172	2016	
3	36	0·01008	7	3 ó. 40 p.	4 ó. 12 p.	32	170	960	
4	43	0·01204	"	5 ó. 3 p.	5 ó. 52 p.	49	165	1470	
5	25	0·00700	9	10 ó. 15 p.	10 ó. 37 p.	22	110	660	
6	34	0·00952	"	11 ó. — p.	11 ó. 25 p.	25	115	750	
7	36	0·01008	10	9 ó. 26 p.	9 ó. 38 p.	12	100	360	
8	37	0·00890	"	10 ó. — p.	10 ó. 25 p.	25	170	750	
9	25	0·00700	11	3 ó. 40 p.	3 ó. 50 p.	10	17	300	
10	28	0·00784	"	3 ó. 55 p.	4 ó. 10 p.	15	60	450	
11	30	0·00840	12	10 ó. 15 p.	—	—	—	—	Néhol egy-egy a többi közül kiváló magasságú ránkásgörbe.
12	30	0·00840	"	10 ó. 38 p.	10 ó. 46 p.	8	—	240	
13	42	0·01174	13	5 ó. 50 p.	—	—	—	—	
14	34	0·00952	"	11 ó. 40 p.	11 ó. 45 $\frac{1}{2}$	5 $\frac{1}{2}$	—	165	
15	28	0·00784	14	5 ó. 7 p.	—	—	—	—	
16	25	0·00700	"	11 ó. 8 p.	11 ó. 9 p.	1	70	38	
17	32	0·00896	15	9 ó. 12 p.	—	—	—	—	
18	40	0·01120	"	10 ó. 3 p.	10 ó. 3 $\frac{1}{2}$ p.	1 $\frac{1}{2}$	—	15	
19	38	0·01064	16	3 ó. 10 p.	—	—	—	—	
20	34	0·00952	"	11 ó. 3 p.	14 ó. 4 p.	1	—	27	
21	30	0·00840	17	11 ó. 50 p.	—	—	—	—	Az összehúzó-dások néhol kihagyók.
22	43	0·01204	"	3 ó. 9 p.	—	—	—	—	

A táblázatban feltüntetett curarin mennyiség a teljesen pontos súlyszerinti normal adagnak felel meg, tekintettel azonban arra, hogy a számsorozat utolsó két száma pontos kimérésére a feeszkendő osztályozása nem volt eléggé finom, azokat lekerekítettem olyan módon, hogy az 50-nél kisebb számokat elhagytam, a nagyobbakat pedig 100-nak vettem. A közltem táblázatban pedig fölöslegesnek tartottam a befeeszkedés után következő 5 percznyi időben föl-

vett görbesorok közlését, mivel az ekkor kapott kifáradási görbesor alig mutat eltérést az ép idegizom készítmény által irottól úgy kinézésében, mint a ránkások száma tekintetében.

Mielőtt a táblázat föltüntette adatokhoz több megjegyzést fűz-nék, jobb összehasonlíthatás kedvéért ide csatolom a II-ik tábláza-tot, a mely rana esculentával végezett kísérleteim eredményét tűn-teti föl a teljes curarinhúzás beköszöntéséig.

II. táblázat. Rana esculenta kifáradási ránkásgörbéjének adatai normal curarin adagok hatása alatt.

A kísérlet száma	A béka súlya grm.-okban	A befecsken-de-zett curarin mennyisége mgm.-okban	A befecsken-de-zés után hány p.-ezel öleertle?	A kifáradási görbesor kez-dete	A kifáradási görbesor be-végződése?	A görbesor tar-tama percek-be-n	A maximális in-ger mm. hen-gertávolsága	A ránkások ösz-szes száma	Megjegyzések	
23	71	0·01988	10	10 ó. 30 p.	11 ó. 15 p.	45	170	1350	A kifáradási görbesor egyes ránkásai szabá-lyosan kisebbed-nek.	
24	60	0·01689	10	11 ó. 2 p.	12 ó. 23 p.	81	155	2430		
25	79	0·02210	15	10 ó. 40 p.	11 ó. 2 p.	22	160	660		
26	71	0·01988	"	9 ó. 5 p.	9 ó. 53 p.	48	168	1056		
27	57	0·01596	20	11 ó. 10 p.	11 ó. 37 p.	27	90	810		
28	45	0·01260	20	4 ó. 40 p.	4 ó. 56 p.	16	70	480		"
29	46	0·01188	22	5 ó. 35 p.	5 ó. 38 p.	3	66	90		
30	77	0·02156	"	5 ó. — p.	5 ó. 15 p.	15	50	450		
31	66	0·01848	23	11 ó. 25 p.	—	—	—	—		
32	57	0·01590	"	4 ó. 52 p.	5 ó. 6 p.	14	66	420		Néhol egy-egy a többi közül kiemelkedő ránkás.
33	62	0·01736	24	5 ó. 13 p.	—	—	—	—	"	
34	68	0·01904	"	11 ó. 44 p.	11 ó. 52 p.	8	58	240		
35	103	0·02884	25	9 ó. 20 p.	—	—	—	—		
36	62	0·01736	"	10 ó. 14 p.	10 ó. 17 p.	3	—	90	Az összehúzó-dásokban egy-egy kihagyás	
37	63	0·01764	26	11 ó. 15 p.	—	—	—	—		
38	57	0·01596	"	10 ó. 30 p.	10 ó. 35 p.	5	—	150		
39	60	0·01680	27	3 ó. 5 p.	—	—	—	—		
40	63	0·01764	"	10 ó. 7 p.	10 ó. 8 p.	1	—	27	"	
41	66	0·01848	28	9 ó. 32 p.	—	—	—	—		
42	57	0·01590	"	10 ó. 50 p.	—	—	—	—	"	

A közölt két táblázat elsejének adatai szerint rana tempora-rianál, ha azt a TILLIE-féle normal curarin adag befecsken-dezése

után 5 perczel fejezzük le, az idegizomkészítmény által leírt kifáradási rángásgörbét felényire olyan hosszúnak kapjuk, mint a milyen egy középértékű rendes kifáradási görbe. A befecskenkezés után 15 perczel pedig az állatok egy részénél a mozgató ideg ingert leadó képessége megszűnik, végződési bénúlva vannak; a kísérleti állatok másik része azonban csak erős kimerültséget mutat, de még százakra menő rángást lehet kiváltani az izom idege felől való ingerlésére. 13, 14, 15, 16 percznyi méreghatás után a legtöbb kísérleti állat idegizomkészítményén nem kapunk rángást az ideg felől való ingerlésre, de akadunk azért olyanokra is, a melyeknél az inger nem marad effectus nélkül. A rángások száma azonban a méreghatás után eltelt perczek számával arányosan esőkken. A befecskenkezés után 17 perczel leölt állat idegizomkészítményein azonban, kísérleteim mindenikénél az idegvégzödések teljes bénulása volt jelen.

A mellékelt táblázatból általánosságban az is kitűnik, hogy a curarin hatás időtartamának növekedésével arányosan kell fokozni az inger erősségét, hogy a rángások legmagasabbjai kiváltódjanak, illetve, hogy a maximális ingert megkapjuk. Az egy és ugyanazon időtartamú curarin hatás után leölt állatok kifáradási görbéjének adatai néhol ugyan százakra menő rángási különbséget mutatnak, de ez mégis alig jöhet tekintetbe, esupán individuális természetű lehet, mivel ép állatok kifáradási görbéjénél is mindig meg van. Az egyes rángások magassága már kevésbbé állítható arányba a méreghatás tartamával, mint az előbb említettem adatok, ámbár itt is a görbék megrövidülése látható általánosságban.

A rana esculentanal bekövetkező curarinhűdést feltűntető második táblázat adatai szerint, a befecskenkezéstől számított 23 percznyi időnek kell eltelnie, hogy a kísérletek egy részénél az idegfelelőli izgatásra az idegizomkészítmény reactiot ne adjon, s csak a befecskenkezés után 28 perczel lefejezett állatok készítményei maradnak minden esetben effectus nélkül az indirect izgatásra.

A rana temporarianál talált adathoz hasonlóan, itt is a curarinhatás tartamával arányosan kell növelni az inger erősségét, hogy a legerősebb rángást kiválthassuk. A rángások számában előforduló különbségek ugyanazon időtartamú méreghatásnál itt is körülbelől olyanok vagy csak kevésse nagyobbak, mint az első táblázatnál.

Az I. és II. táblázat számadatait összehasonlítva, azt látjuk, hogy rana esculentánál a curarin befecskendezése után kétannyi időre van szükség a teljes bénulás kifejlődéséig, mint rana temporarianál.

Helytelen úton járunk, ha e különbség okát a két békafajnak a curarinnal szemben való különböző ellenálló képességéből akarnók megmagyarázni, hiszen egy és ugyanazon fajnál is található a curarin okozta peripheriás hűdés következtében időbeli különbség az állat élénkebb vagy lomhább volta szerint. A két faj közt található különbség szintén csak arra vezethető vissza, hogy a rana temporaria sokkal élénkebb, életerősebb, mint a rana esculenta és így gyorsabban is áll be a curarinhűdés nála. Ez nem is lehet másképpen, mert a vérkeringés élénksége, az állat mozgékonysága a fölszívódás gyorsaságát eredményezi és így korábban jut a vérbe azon méregmennyiség, a mely szükséges az idegvégék megbénítására.

Hogy a hatásban mutatkozó időbeli különbség az említettem alapon nyugszik, minden esetben igazolásra talált, a mikor a befecskendezés helyének fölnyitása által megakartam győződni arról, hogy eltűnt-e az injicált méregmennyiség a nyiroktömlőből.

A befecskendezés helyének vizsgálata, illetve a curarinoldatnak oman való eltűnése, vagy részben való visszamaradása arról is meggyőzött, hogy a TILLIE-féle normádozis teljes bénulatot csak akkor okoz, ha az mind fölszívódott és a vér méregeconcentratioja csak így éri el azt a kellő fokot, a mely szükséges arra, hogy peripheriás ideghűdés jöjjön létre.

A mi végre a görbéken mutatkozó rendellenes eltéréseket illeti, ezekre nézve úgy az első, mint a második táblázatnál kevés fölemlíteni való van.

A curarinhatás erősebb fokán a rángásokban néha kihagyás észlelhető, vagyis sokszor 2—3 inger érinti az ideget a nélkül, hogy rángást váltana ki, míg aztán a következő áramesapásnál a reactio erősebb a szünet előtti utolsó rángásnál, az izom összehúzódása magasabb görbét ír. Ez erőteljesebb összehúzódást követő rángás, vagy legfőlebb a szünet utáni második, harmadik összehúzódás ismét a kihagyás előtti magasságra száll alá. Az élettani ismeretek mai állása mellett, a mikor még az ingerlésre az idegben végbemenő folyamatok nem ismeretesek, meg kell elégedjünk e ténynek egy-

szerű constatalásával s csupán annyit kívánok fölemlíteni, hogy a kihagyás után észlelhető erőyesebb összehúzóadás nem lehet azonos természetű azzal a görbe növekvéssel, a mely a rövid ideig tartó ingerszünetet követi, mert hiszen a kihagyás alatt ép úgy éri inger az ideget, mint akkor, a mikor rángás váltódik ki

II. Mennyi idő múlva következik be a curarin befecskendezése után az idegvégződések működőképessége és mikor szabadúlnak föl teljesen a curarin hatása alól?

BOEHM¹ az olyan mérgek hatását, a melyek az idegrendszer bizonyos körülírt működési területére vonatkoznak, úgy fogja föl, hogy a mérgek a vérkeringésbe jutva, azon idegelemek protoplasmája által, a mely hozzá vegyrokonsággal bír, megkötetik és egy vegyület képződik. Chemiai összeköttetések módjára a mérgefölvételben egy határ van — telítési fok — a melyen túl akkor sem vehet föl többet a protoplasma, ha a vérnek nagyfokú is még a mérgetartalma. A mérgehatás alól való fölszabadulás tehát akkor veszi kezdetét, a mikor a mérgek a vérből eltűnik, illetve a vér mérgetartalmának concentratioja megesökken s az illető idegelemek protoplasmája által kötött mérgek ismét visszajuthat a vérbe, a honnan lassacsán kiküszöböltetik.

Tehát a mérgehatás kezdete, foka és időtartama a fölszívódás és kiválasztás gyorsaságától és az illető idegelemek protoplasmájának a mérgekhez való vegyrokonságától függ.

A curarin hatásánál az előbb mondottakat szem előtt tartva, majdnem előre látható volt, hogy az idegvégződéseknek a curarinhatás alól való fölszabadulása, a gyógyulás bekövetkezése, sokkal tágabb időhatárok közt fog ingadozni, mint azt a bénulás beköszöntésénél láttuk.

E tekintetben is legnagyobb befolyása van az állat életerős voltának.

Míg a mérgehatás bekövetkezésénél csupán a fölszívódás gyorsasága jön tekintetbe, addig a mérgehatás megszűntének mikori bekövetkezésénél a kiválasztásnak jut a jelentékenyebb szerep.

A hasonló életerősségű állatoknál a fölszívódás, a mint láttuk,

¹ Einige Beobachtungen über die Nervenendwirkungen des Curarin. Archiv für exper. Pathol. und Pharmakologie 1895. 35 Band.

közel egyforma idő alatt történik, addig a javulásnál a vérkeringési szervek is bevonatnak a kimenetelre befolyó tényezők közé.

Nem szorúl magyarázásra, hogy a mérgezés lefolyásának időtartamára minő befolyással fog bírni az, hogy a curarinnal bénított béka vérkeringési szervei mennyire lesznek befolyásolva a keringésbe jutott méreg által?

A curarin, a mint ismeretes, a szervezetből a vizelettel távozik, mégpedig olyan teljes fokban, hogy egy normal adaggal bénított állat vizelete, ha azt a javulásnak már magas fokán vesszük el, egy, csak valamivel kisebb békának nyiroktömlőjébe fecskendezve, teljes curarinbénulást eredményez. A kiválasztás fokát, gyorsaságát azonban a vérkeringési szervek állapota szabja meg és így könnyen érthető, hogy ha a curarin által az egyik esetben csak valamivel is erősebben vannak alterálva a vérkeringési szervek, mint a másikon, ez a kiválasztás gyorsaságában igen jelentékeny különbséget eredményez, miután a vér méregtartalmának concentratioja később juthat azon csökkent fokra, a melynél már az idegelemek protoplasmája is megszabadulhat méregtartalmától.

Nem tartom érdektelennek fölemlíteni, hogy, úgy látszik, a curarin, ha egyszer a hólyagba jutott, nem igen szívódik onnan újra föl, legalább is az alábbi módon többször keresztül vitt kísérleteim a mellett bizonyítanak: 18—20 órával a mérgezés után leölt állatok vizelete ugyanazon, vagy csak kevéssel kisebb súlyú állatnak befecskendezve, teljes curarinhűdést eredményeztek és hogy a curarin hatás alól való fölszabadulást nem fogjuk gyorsíthatni az által, ha a béka vizeletét hűdött állapotában többször ki is sajtoljuk.

Rana temporaria és *rana esculenta* fölocsúdásánál a curarin hatás alól, még nagyobb időbeli eltéréseket kapunk a két faj közt, mint a melyet a hűdés bekövetkezésénél észlelhettünk.

A kifáradási görbesorok több olyan rendellenességet mutatnak, a melyek a normalis állatoknál előfordulókat jóval fölülmulják, és a melyek állandó bekövetkezésüknel fogva fontosoknak tekinthetők.

A curarinhatás fokozatos megszűnését a két békafajnál az alábbi III. és IV. táblázat tünteti föl.

III. táblázat. A temporaria kifáradási rángásgörbéjének adatai a curarinhatás alól való fölszabadulás időszakában.

A kísérlet száma	A béka súlya grm.-okban	A befecskendezett curarin mennyisége mg.-mokban	A befecskendezés után hány ó.-val öletett le?	A kifáradási görbesor kezdete	A kifáradási görbesor bevégeződése	A görbesortartama percekben	A maximális ingermin. ingerterápiósága	A rángások összes száma	Megjegyzések
43	33	0·00924	4	10 ó. 10 p	—	—	—	—	
44	41	0·01148	„	11 ó. 7 p	—	—	—	—	
45	52	0·01456	5	5 ó. 2 p.	—	—	—	—	
46	29	0·00812	„	4 ó. 33 p.	4 ó. 36 p.	3	—	90	
47	29	0·00812	6	5 ó. 50 p.	5 ó. 51 p.	1	—	30	
48	27	0·00756	„	12 ó. 8 p.	12 ó. 14 p.	6	—	180	
49	21	0·00588	7	3 ó. 34 p.	3 ó. 37 p.	3	10	90	
50	24	0·00672	„	4 ó. 40 p.	4 ó. 55 p.	15	45	450	
51	36	0·01008	8	5 ó. 7 p.	5 ó. 14 p.	7	70	210	
52	39	0·01092	„	5 ó. 30 p.	5 ó. 44 p.	14	50	420	
53	50	0·01400	9	6 ó. — p.	6 ó. 7 p.	7	40	210	A kifáradási görbesor rángásai szabálytalanok, néhol a sorból kiemelkedő összehúzódások egyenként vagy csoportokban.
54	32	0·00396	„	4 ó. 45 p.	5 ó. 10 p.	15	65	450	
55	49	0·01372	10	5 ó. 40 p.	5 ó. 52 p.	12	60	360	
56	36	0·01008	„	10 ó. 17 p.	10 ó. 34 p.	17	80	510	
57	42	0·01176	11	5 ó. 5 p.	5 ó. 15 p.	10	70	300	Az izomzat megnyúlik izgatás-közben.
58	55	0·01540	„	9 ó. 30 p.	9 ó. 51 p.	21	65	630	
59	27	0·00756	12	9 ó. 15 p.	9 ó. 30 p.	15	65	450	
60	23	0·00644	„	8 ó. 50 p.	9 ó. 23 p.	33	80	990	
61	43	0·01224	13	9 ó. 32 p.	9 ó. 45 p.	13	40	390	„
62	52	0·01456	„	7 ó. 37 p.	8 ó. 2 p.	25	120	750	
63	52	0·01456	14	10 ó. 15 p.	10 ó. 40 p.	25	80	750	„
64	36	0·01008	„	8 ó. 45 p.	9 ó. 16 p.	31	160	930	
65	23	0·00644	15	10 ó. 25 p.	10 ó. 50 p.	25	120	750	„
66	24	0·00672	„	9 ó. 43 p.	10 ó. 45 p.	62	105	1950	
67	40	0·01120	16	11 ó. 30 p.	11 ó. 56 p.	26	80	780	
68	41	0·01148	„	10 ó. 20 p.	11 ó. 14 p.	54	180	1620	A kifáradási görbesor kinézése ismét szabályossá lesz, de az izom-megnyúlás nem marad ki.
69	47	0·01316	17	11 ó. 40 p.	12 ó. 35 p.	55	95	1650	
70	27	0·00756	„	3 ó. 11 p.	4 ó. 17 p.	66	140	1980	
71	38	0·01064	18	11 ó. 10 p.	12 ó. 15 p.	65	110	1950	
72	40	0·01120	„	3 ó. 20 p.	5 ó. — p.	100	170	3000	„
73	55	0·01540	19	9 ó. 40 p.	11 ó. 35 p.	115	90	3450	„
74	50	0·01400	20	12 ó. 10 p.	3 ó. 2 p.	172	120	5160	„

IV. táblázat. *Rana esculenta* kifáradási rángásgörbéjének adatai a curarinhatás alól való fölszabadulás időszakában.

A kísérlet száma	A léka súlya grm.-mokban	A befecskendezett curarin mennyisége mg.-mokban	A befecskendezés után hány ó.-val öletett le?	A kifáradási görbesor kezdete	A kifáradási görbesor bevégeződése	A görbesortartama percekben	A maximális inger mm. hengerirtávoisága	A rángások összes száma	Megjegyzések
75	105	0.02940	11	4 ó. 10 p.	—	—	—	—	
76	57	0.01596	"	5 ó. 50 p.	—	—	—	—	
77	43	0.01204	12	9 ó. 10 p.	—	—	—	—	
78	47	0.01316	"	4 ó. 15 p.	—	—	—	—	
79	74	0.02072	13	9 ó. 40 p.	—	—	—	—	
80	44	0.01232	"	9 ó. 55 p.	10 ó. 7 p.	12	45	360	
81	43	0.01284	14	8 ó. 17 p.	2 ó. 23 p.	6	40	180	
82	90	0.02520	"	10 ó. 12 p.	10 ó. 37 p.	25	90	650	
83	50	0.01400	15	9 ó. 33 p.	9 ó. 37 p.	4	30	120	A kifáradási görbesor alakja rendetlen.
84	70	0.01960	"	9 ó. 26 p.	9 ó. 45 p.	19	60	570	
85	72	0.02016	16	9 ó. 15 p.	9 ó. 32 p.	17	25	510	
86	62	0.01736	"	11 ó. 10 p.	12 ó. — p.	50	100	1500	
87	60	0.01680	17	10 ó. 47 p.	11 ó. 40 p.	17	60	510	"
88	59	0.01652	"	10 ó. 12 p.	10 ó. 39 p.	27	120	810	"
89	51	0.01428	18	11 ó. 21 p.	11 ó. 36 p.	16	20	450	"
90	97	0.02716	"	11 ó. 29 p.	11 ó. 58 p.	29	105	870	"
91	62	0.01736	19	11 ó. 52 p.	12 ó. 16 p.	24	100	720	"
92	57	0.01496	"	4 ó. 7 p.	4 ó. 50 p.	43	80	1290	lzgatás közben az izom megnyúlik. A rendetlen összehúzódás tart.
93	38	0.01064	20	11 ó. 30 p.	11 ó. 52 p.	22	70	660	"
94	49	0.01372	"	2 ó. 17 p.	9 ó. 6 p.	49	50	1470	"
95	78	0.02184	21	9 ó. 40 p.	9 ó. 57 p.	17	120	510	"
96	38	0.01064	"	3 ó. 54 p.	4 ó. 40 p.	46	160	1440	"
97	53	0.01484	22	10 ó. 15 p.	10 ó. 37 p.	22	140	660	"
98	40	0.01120	"	4 ó. 45 p.	6 ó. — p.	75	140	2250	"
99	49	0.01372	23	4 ó. 22 p.	4 ó. 42 p.	20	140	600	"
100	46	0.01288	"	3 ó. 15 p.	4 ó. 19 p.	64	150	1940	"
101	77	0.02156	24	3 ó. 55 p.	4 ó. 22 p.	27	140	810	"
102	74	0.02072	"	11 ó. 27 p.	12 ó. 20 p.	53	150	1590	"
103	43	0.01204	25	3 ó. 40 p.	4 ó. 12 p.	32	100	960	"
104	63	0.01761	"	9 ó. 7 p.	10 ó. 15 p.	68	150	2040	"
105	42	0.01224	26	10 ó. 15 p.	10 ó. 48 p.	33	120	990	"
106	39	0.01092	"	5 ó. 20 p.	6 ó. 25 p.	65	110	1950	"
107	29	0.00812	27	11 ó. 3 p.	11 ó. 40 p.	37	100	1110	"
108	23	0.00644	"	11 ó. — p.	12 ó. 11 p.	71	160	2130	"
109	47	0.01316	28	8 ó. 50 p.	9 ó. 33 p.	43	105	1290	"
110	52	0.01456	"	4 ó. 17 p.	5 ó. 40 p.	83	170	2490	"
111	36	0.01008	29	9 ó. 20 p.	10 ó. 7 p.	47	125	1410	"
112	49	0.01372	"	12 ó. 5 p.	1 ó. 52 p.	108	170	3240	"
113	39	0.01092	30	9 ó. 17 p.	10 ó. 20 p.	63	90	1590	"
114	50	0.01400	"	11 ó. 5 p.	1 ó. — p.	115	170	3450	"
115	52	0.01456	35	10 ó. — p.	12 ó. 40 p.	140	170	4200	"
116	27	0.00756	40	12 ó. 5 p.	3 ó. 57 p.	232	170	6940	"

A III.-ik táblázat adatai szerint *rana temporariánál* a curarin befecskendezésétől számított 5 órának kell eltelnie, hogy a kísérleti

állatok egyesinél az idegvégződés bénulatának javulása megkezdődik s az idegfelől való izgatásra izomösszehúzóadás keletkezik. Ez időtől kezdve, bár lassan, de fokozatosan halad a javulás s a befejezkendezés után 14 órával leölt állat kifáradási görbesorának rángási száma megközelíti az 1000-et. 14—15 órai méreghatáson túl a javulás gyorsabb tempóban történik, úgy, hogy 20—22 óra múlva teljesen fel vannak szabadúlva az idegvégék a curarin hatása alól.

A rana esculenta kifáradási görbéjének adatait feltüntető IV. számú táblázatból az tűnik ki, hogy e békafajnál sokkal lassabban halad előre a javulás. Idege felől izgatásra összehúzóadásokat állandóan csak 13 órai méreghatás után kapunk s a teljes javulás beköszöntésére a befejezkendezéstől számított 38—42 órai időre van szüksége.

Az ugyanazon időtartamú méreghatás után keletkező rángási szám nagy eltérései, a melyek mindkét táblázatban láthatók, arra mutatnak, hogy a kiválasztás gyorsasága egyik esetben jobban van befolyásolva, mint a másikban, jóllehet, hogy a szíven a normalis adag után alig lehet valami rendellenességet látni, akár az összehúzóadások erélyét, akár számát tekintjük.

A javulás időszakában megegyezik általánosságban a két állatfaj abban, hogy a milyen arányban távolodunk a befejezkendezés idejétől, olyan arányban mind kisebb és kisebb ingerre van szükség, hogy a maximalis összehúzóadások kiváltódjanak.

Az idegvégéknek a curarin hatása alól való megszabadulása időszakában két, állandóan észlelhető rendellenességről kell említést tenni. Ezek egyike a rángások erősségében mutatkozó szabálytalanság azonos inger mellett, a másika pedig az izomnak izgatás közben támadó erők megnyúlása.

A curarin okozta peripheriás hűdésnek javulási időszakában a kifáradási görbesor kinézése igen eltérő a normális alaktól; nincsen meg benne a rángások magasságának szabályos, folyton kisebbedő s végre a 0-ba átmenő alakja, hanem sokszor a görbének egész lefutásában, máskor csak helyenként, azaz az előttiéknél 2—3-szorta magasabb egyes, vagy csoport összehúzóadások zavarják a szabályos lefolyást. Egy-egy ilyen rángás-csoport bevégződése után az összehúzóadások, a szabálytalanság előtti magasságra térnek vissza,

vagy néha annál jóval alacsonyabbak követik, a melyeknek bizonyos ideig tartó haladása után ismétlődnek a szabálytalan nagy összehúzódások. Ez időszak rövidebb-hosszabb tartama után a görbék gyors kifáradást jelző külsőt vesznek föl, a mi azonban nem vezet a rángások teljes megszűnéséhez, hanem, miután az ideg több áramcsapásra nem reagált, újra leadja az ingert.

Az összehúzódások teljes megszűnése előtt a sorból kiemelkedő magasabb rángások, valamint a kihagyások szintén gyakran észlelhetők.

Sokszor a rángásgörbe meginduláskor teljesen a normalis képét tünteti föl s csak 10—15 percnyi haladása után jelentkeznek a rendellenességek, míg máskor mindjárt a kezdetnél föllépnek.

A görbéken észlelhető leírtam szabálytalanságok azon készítményeken kifejezettebbek, a melyek a javulásnak már meglehetősen magas fokán állanak, kevésbé vagy épen nem láthatók rana temporariánál a befeeszkendezés után 8 óránál korábban, és 16 órán túl leölt állatok idegizomkészítményein. Rana esculentanál pedig leginkább 14 és 24 órai mérgehatás közt kapjuk meg, Tetanizáló (50—60 gyors áramcsapás) áramnál e rendellenesség nem észlelhető. E körülmény okát csak az idegvégék állapotában kereshetjük és vagy úgy foghatjuk föl, hogy azok reconvalescálásuk időszakában néha túlságosan érzékenyek, vagy pedig, hogy a már javuló idegvégéknél még tájékozatlanság van az inger nagyságának mérlegelésében.

Az, hogy e változást az idegrostoknak az inger alkalmazása helyén keletkezett elváltozása okozná, már csak azért sem valószínű, mivel nem ismerünk egyetlen idegmérget sem, mely a velőshüvelyű idegrostokat lefutásuk közben támadná meg, hanem minden ideg-hatás az idegek központi eredetére, vagy peripheriás végződésére vonatkozik.

Ez ingerkiváltásnak az idegizomkészítményen látható szabálytalan időszakában, természetesen az állat mozgásának is rendetlennek kell lennie. Utánvizsgálva, mindig úgy találjuk, hogy az egyforma behatásra keletkező reflexek ez időszakban nem egyenlő erősek, sőt sokszor nem kapunk reactiót azon ingerre, a mely előbb a lábak mozgását vagy kirugását eredményezte.

A curarinhatás alól való fölszabadulás időszakában, egy másik állandóan észlelhető szabálytalanság az idegizomkészítmény izmának indirect izgatása közben bekövetkező erős megnyúlása.

Az izom megnyúlásának foka néha olyan tetemes, hogy olykor 4—5 mm.-t is kitesz, a mi arányba állítva a gastrocnemius hosszával, tekintélyes változásnak mondható. Legerősebb e megnyúlás a javulás azon időszakában, a mikor az állat izmait még nem használhatta és lefejezésekor is annyira bénúlva volt még, hogy a gerinczagy szét-roncsolásakor is csak alig észrevehető rángás támadt a lábakon.

A curarin befecskendezése után mind későbbben és későbbben leölt állatoknál az izom megnyúlása mind kisebb és kisebb lesz, de teljesen csak akkor marad ki, a mikor az állat javulása már annyira haladt előre, hogy lefejezése előtt erőteljes akaratlagos mozgás végzésére is képes volt.

Általában úgy tapasztaltam, hogy az izomnak indirect izgatásakor keletkező megnyúlása a lefejezés előtt végzett mozgásokkal van összefüggésben, még pedig olyanformán, hogy a curarinhatás okozta hosszú mozdulatlanságban az izom megrövidül, összehúzódik, s az izom által végzett erőteljes rángások után ismét a rendes hosszúságba nyúlik ki.

Idegizomkészítmények indirect izgatásakor az izom megnyúlásának legnagyobb foka az első néhány erőteljesebb összehúzódás után következik be és így az izomnak az első áramcsapásokra keletkező összehúzódása éppen azon hatást idézi elő, a megnyúlást tekintve, mintha az élő állat végezte volna a mozgásokat. Az izomzat megnyúlását, valamint az összehúzódások szabálytalanságát a mellékelt 1-ső ábra mutatja, a melyen rana temporarianak 11 órai curarinhatás után fölvetett kifáradási rángásgörbe sorozata látható. Hogy valjon az izomnak tétlensége által előidézett tünet-e az, vagy a curarinhatás is van, legalább indirect úton, része benne (az által t. i., hogy minden ingertől megkiméli az izmot), nem dönthető el, miután ily hosszú ideig tartó tétlenséget élő állat normalis izmain nincsen módunkban előidézni s így ki van zárva az összehasonlítás lehetősége.

Vége, nem hagyhatom említés nélkül azon érdekes jelenséget, hogy a curarinhatás alól való javulás időszakában, a kifáradási görbesor hossza nem áll mindig arányban — a mint pedig várható volna — az állatnak a lefejezéskor észlelhető mozgékony-ságával, és így az állat mozgásainak visszatéréséből nem lehet pontosan következtetést vonni az idegvégék állapotára. Gyakran olyan

állat idegizomkészítménye, a mely már meglehetősen élénk akaratlagos mozgást végez, csak rövid görbesort ír föl, míg máskor reflexeket is alig mutató állat gastrocnemiusának indirect ingerlésére tekintélyes számú összehúzódásból álló görbesort kapunk.

A görbesor hossza már sokkal inkább áll arányban a befecskendezés után eltelt idővel, mint az állaton észlelhető tünetekkel.

Néha egy-egy béka feltűnően rövid idő alatt lesz mozgékonyvá (állandóan ugyanazon mennyiségű curarin befecskendezése értendő), de idegizom készítménye, várakozásunk ellenére, csak rövid kifáradási görbesort ad, vagy megfordítva.

A mondottak igazolására kísérleteim közül a következő két kiválasztott példát mellékelem.

88. kísérlet. 1898. június 14. 77 grm. súlyú rana esculenta kap a hasi nyiroktömlőbe 0.02156 mgm. curarint. Befecskendezés d. u. 4 óraker. Június 15-én d. u. 4 óraker, tehát a befecskendezés után 24 óra múlva, csak légzési és nyelési mozgások láthatók az állaton. Ekkor lefejezve, a kikészített gastrocnemius idege felől izgatva, 34 percig tartó kifáradási görbesort ad, a mi 1020 rángásnak felel meg. A maximalis inger 100 mm. hengertávolság volt.

Éppen ellentétes példa a következő:

131. kísérlet. 1898. július 2. 68 grm. rana temporaria hasi nyiroktömlőjébe 0.0190 mgm. curarint fecskendezek. Befecskendezés d. e. 8 óraker. Ugyanaz nap délután 4 óraker, tehát 8 órai méreghatás után, az állat mozgékony. Ekkor lefejezve, idegizomkészítménye csak 12 percig tartó kifáradási görbesort ír föl, a mi 360 rángásnak felel meg.

Kísérletek salamandra maculata-val.

A salamandra maculata, valamint több rokon kétéltű, mérges volta, már a legrégebb időben ismeretes volt. A salamandra elnevezés alatt nálunk általában két faj szerepel; egyik a nedves földben élő salamandra maculata, a másik a vízben élő triton cristatus. A salamandra maculata hátán egészen a fark végéig párosan elhelyezett sora van a bőrmirigyeknek, a melyekből nyomásra fehéres tejszerű nedv sajtolható ki, mely levegőn gyorsan megalvad, tapadós lesz. E nedv mérges volta, már az ó-korban általánosan ismeretes volt, sőt kezdetleges kísérletek is történtek vele, GRATIOLET és CLOEZ

voltak az elsők, a mint azt ZALESKY¹ közleményéből megtudjuk, kik rendszeres állatkísérleteken tanulmányozták az említettem váladék hatását s göresöket, opistotonust s a légzés megnehezédését látták föllépni alkalmazása után.

VULPIUS a triton cristatus nedvétől göresöket, szívgyengeséget s partialis izomrángásokat lát bekövetkezni. Békánál az izmok ingerlékenységét megszünteti. Salamandra maculata váladéka pedig szerinte az idegrendszerre hat, főképpen a gerinczagyat izgatja, míg a szívre gyengébb hatású a triton mirigyváladékánál.

P. VOGT szintén végez pár tájékoztató kísérletet salamandra secretumával. Egészen részletesen tanulmányozza hatását ZALESKY, s nem elégedve meg a nyers váladék befeeskendezésére támadó hatás kifürkészésével, a HOPPE-SEYLER még akkor tübingai intézetében előállítja e váladék hatékony részét, a melyet az állat eredeti persá neve után samandarinnak nevez. Miután kísérleteivel megállapítja, hogy e váladék összes mérges részét az általa előállított alkaliás anyag okozza, e tiszta hatórészszel folytatja kísérleteit. A mérgezett állatokon eleinte nyugtalanságot, aztán epilepsiaformás göresöket észlel, valamint állandó tünetnek kapja a nyálfolyást is.

A göresök későbbben opistotonus alakját veszik föl. A pupilla erősen kitágul és elveszíti alkalmazkodási képességét. A szív kissé rendetlen lesz, de elég erőteljes. A göresök központi eredetűek (a mérge befeeskendezése előtt a hasúrben alakított aorta daczára ép úgy és éppen akkor következnek be a hátsó végtagokon, mint az első lábakon).

Hatásában nagy hasonlatosságot talál a strychnin hatásához. A szívet és az izmokat nem érinti a samandin.

Újabban PHISALIX és CONTYEAN² foglalkoznak a salamandra mérgeének tanulmányozásával s ők jöttek rá, hogy a foltos salamandra lényeges ellenálló képességgel bír a curareval szemben. Egy 38 grmos salamandrát teljesen csak akkor voltak képesek curareval mérgezni, ha annak 43 mgm. curaret feeskendeztek be, a mely adag szerintök 80 békának megmérgezésére elegendő. Kísérletes vizsgálódásaikkal azt is kiderítik, hogy a salamandra vére egy a curare-

¹ Ueber das Samandin. Das Gift der Salamandra maculata. Medicinische chemische Untersuchungen FELIX HOPPE SEYLER. 1866—71. Berlin.

² Mem. d. l. soc. biol. 1891. 33. és Comptes rendus. CXIX. 434. 1894.

val ellentétes anyagot tartalmaz, a mely védő hatását nemesak salamandránál érvényesíti, hanem ez állat defibrinált vére más állatba, pl. békába feeskendezve, ennek is bizonyos fokú immunitást kölcsönöz.

Ugyanesek az előbbi szerzők a samandarin hatását a curarehoz hasonlónak kapják.

A ZALESKY és PHISALIX vizsgálata közt, a samandarin hatásában levő ellentétek, csak látszólagosak, hiszen TILIE vizsgálatai óta tudjuk, hogy a curarenak is van strychnin hatása, esak hogy a curarin mielőtt göresokozó, a gerinczagyat izgató hatását kifejthetné, már azelőtt bénítja az idegvégeket és így a gerinczagy izgalma nem érvényesülhet, ha azonban a vérerek alkalmas alakötésével a méregnek az izmokhoz való jutását megakadályozzuk, de a gerinczagyhoz való útját meghagyjuk, strychninhatás keletkezik. Strychninmérgezésnél¹ pedig először a spinalis hatás folytán, a göresös szak fejlődik ki, mely addig tart, míg e méreg hatására is bekövetkezik a curarinnal megegyező idegvégthatás, a mikor persze a spinalis ingerület nem nyerhet kifejezést. Ilyenkor a kikészített gastrocnemius teljesen a curare hatását mutatja, úgy indirect, mint direct izgatásra, a mint arról magam is többször meggyőződtem. E curarinhatás strychninmérgezésnél akkor odázható el, ha a kísérletre rana temporariat használunk és a befeeskendezett strychnin mennyiséget lehetőleg kevésre (2 - 5 század milligramm) fogjuk. Ilyenkor a strychnin göresokozó hatása (vagy legalább a reflexek erős élénkülése) 3—4 napon át látható, az állat felépül a nélkül, hogy az idegvéggek bénulása bekövetkeznék.

PHISALIX és CONTYAN közleménye adott impulsust arra, hogy a BOEHM tanár előállította tiszta curarint megvizsgáljam salamandra maculatán.

Vizsgálataim eredményét röviden a következőkben foglalhatom össze.

A kísérlet céljaira kiválogatott állatok súlya 16—28 grm. között ingadozott s miután a salamandra maculatánál a bőrt szorosán a hasfalhoz nőve találtam, a curarin oldatot a torkolati nyiroktömlőbe feeskendeztem be. Tekintve e nyiroktömlő kicsinségét,

¹ BOEHM tanár személyes közlése után.

hogy a befecskendezett curarinoldat ne tegyen ki nagymennyiséget, olyan oldatot használtam, melynek minden kbem.-jében 0·001 grm. curarin foglaltatott.

Kiindulási pontúl ez állatfajnál is a TILLIE-féle normás adaggal kezdettem meg kísérleteimet s csak miután azt tapasztaltam, hogy az semmi hatást nem idéz elő, vettem annak többszörössét.

Hatástalan marad a normás oldat 12—13-szorossa is és először annak 15-szörössére észlelhetünk az állat mozgásain bizonyos fokú lomhaságot, a mi a befecskendezés után körülbelül 30 perc múlva kezdődik. 1 óra múlva a befecskendés után az állat kevés, vagy semmi önkéntes mozgást nem végez, az ingerlésre keletkező reactió azonban éppen olyan élénk, mint normás állatnál s a csípés elől függén menekül.

A normás adag 18—20—22-szeresse vajmi keveset változtat az előbbi tüneteken. Az állat még nyugodtabban viseli magát, a depressio bekövetkezte valamivel gyorsabb, hátáról, egy pár sikertelen kísérlet után, vissza tud fordulni és lomhán tovább mászik. Menése közben különösen a hátsó lábakon láthatni némi tapogatózást, bizonytalanságot. Ez állapot a befecskendezés után 24 óra múlva a normálisnak ad helyet.

26—28-szoros normás adag az állat bénulását eredményezi, a mely azonban teljesnek, csak az akaratlagos mozgásokra nézve mondható, de nem a reflexekre is. A 26-szoros normás adag után bekövetkező változások föltűntetésére kísérleteim közül a következőket mellékelem.

9. kísérlet. 1898. június 22-én.

26 grm. súlyú salamandra maculatanak torkolati nyiroktömlőjébe 0·189 mgm. curarint fecskendezek.

D. e. 11 órakor a befecskendezés.

11 ó. 2 p. Az állat gyakran nyel és tátogat.

11 ó. 5 p. Ismétlődnek az előbbi tünetek.

11 ó. 10 p. Teljesen normás.

11 ó. 20 p. Az állat a rendesnél nyugodtabb, keveset mozog, de érintésre élénken tovább mászik.

11 ó. 30 p. Mászásnál két hátsó lábát az előbbtételnél lábfejen húzza.

11 ó. 40 p. Hátáról, bár nehézkesen, de vissza tud fordulni,

11 ó. 50 p. Hátán mozdulatlanul megmarad s csak durvább ingerre fordul vissza,

12 ó. Mint előbb.

12 ó. 30 p. Önként nem mozog, csípésre reagál, légzése alig látható. Szívverése perezenként 60.

1 ó. Mint előbb.

D. u. 3 ó. Ingerlésre csak törzse és farkvége mozog. Szívverése p.-ként 60.

3 ó. 30 p. Reflexek csak gyengén válthatók ki.

4 ó. Reflexek, csak a kemény szájpad ingerlésére váltódnak ki.

4 ó. 30 p. A hűdés még előhaladóban van. Szívverés perezenként 58.

5 ó. Szívverés perezenként 56, a lábak teljesen bénultak, reflex csak a törzsön, fejen és farkon észlelhető.

6 ó. Mint előbb.

23-án d. e.

9 ó. Az állat javulófélben van, hátán ugyan még megmarad, de ingerlésre már lábait is mozgatni tudja. Szívverése perezenként 58. Hasa fölpuftadt.

9 ó. 30 p. Csípésre igen élénken reagál főképp törzsével és farkával.

10 ó. Hátáról visszafordul és lomhán mászni kezd, hátsó lábait húzza az előretevésnél.

12 ó. Mint előbb.

D. u. 3 ó. Mozgása szabadabb, de hátsó lábait még mindig húzza.

4 ó. Dtto.

6 ó. Dtto.

24-én d. e.

9 ó. Mozgása élénkebb, mint az előző napon. Szívverés 59. Lábfeje csak alig súrlódik az alaphoz járásnál.

12 ó. Dtto.

d. u. 3 ó. Önként is sokat mászkál, járásában még nehézség látható.

25-én. Teljesen gyógyult.

A curarin adagjának folytonos növelése közben végre a 30—32-szeres normás dosis után az állatnál teljes bénulást kapunk.

A 30-szoros normás adagra keletkező változásokat a következő kísérlet tünteti föl.

13. kísérlet. 1898 június 26-án.

28 grm. súlyú salamandra maculatanak torkolati nyiroktöm-lőjébe 0.2352 mgm. curarint fecskendezek. (Egy grm. testsúlyra 0.0000084 gm. curarin).

9 óra 40 perczkor délelőtt befecskendés.

9 ó. 45 p. Hányási inger, nagyokat nyel, tátogat.

9 ó. 48 p. Az előbbi tünet ismétlődik.

9 ó. 55 Dtto.

10 ó. Az állat nyugodtabb, mint befecskendés előtt, csak keveset mozog, hátsó lábai mozgásánál bizonytalanság, tapogatózás látható.

10 ó. 10 p. Hátán megmarad, de ingerlésre visszafordul és tovább mászik. Szívverése percenkint 60.

10 ó. 20 p. Hátán megmarad, durvább ingerre vissza tud fordulni s kísérletet teszen a továbbmászásra, de lábai alárogynak, fejét elejti. Csípésre fejével, törzsével és farkával élénken reagál, lábaival csak alig.

10 ó. 40 p. A száypad ingerlésére a lábakon csak alig észre-vehető reactio. Törzsön, farkon élénk mozgás. Függetlenül föl-emelve, hátsó lábai élettelenül esüngenek alá és símúlnak a farkhoz.

11 ó. A lábak teljesen hűdve vannak, a törzsön farkon azonban még mindig váltható ki reflex. A has kissé puffadt. A szív-
verés percenkint 58.

12 ó. A légzés szünetel, ingerlésre csak a hason látni behú-
zódást.

1 ó. Dtto.

1 ó. 30 p. A bénulat teljes, minden nyoma hiányzik a reflex-
nek. Szívverés percenként 55.

27-én d. e.

9 ó. A reflexek visszatérőben vannak, szívverés 57 percen-
ként. A légzés látható. A lábakon néha önkéntes mozgás is ész-
lelhető.

12 ó. Mint előbb.

D. u. 3 ó. Valamivel élénkebb, mint délelőtt, több önkéntes
mozgást végez.

6 ó. A javulás folyton tart, az állat azonban erősen fölpuffadt.

28-án d. e.

9 ó. Az állat sokat mászkál, de menése lomha, a has erősen puffadt. Szívverés 58 percenként.

12 ó. Dtto.

D. u. 3 ó. Az ingerlésre támadt reactio olyan élénk, mint egy normális állatnál, az akaratlagos mozgások azonban még lomhák.

6 ó. Dtto.

29-én. Teljesen gyógyúlt.

A 30-szoros normás adagot még messze túlhaladhatjuk a nélkül, hogy az állat halálát okoznók vele.

A teljes hűdést előidéző adagok után az állat sokszor a javulás stadiumában ismét gyengébb lesz. Szívműködésének úgy erélye, mint összehúzódásainak száma megkevesbedik, a has erősebben fölpuffad s a már visszatért reflexek ismét eltűnnek vagy legalább meggyengülnek a nélkül azonban, hogy az állat elpusztúlna. Ha ilyenkor has- és mellüregét fölnyitjuk, a szívműködést gyengének kapjuk, az összehúzódások száma 20—25 %-kal kevesbedett, az aorta megnyitására csak kevés sűrű, sötét színű vér folyik ki. A has puffadságát megmagyarázza az óriásilag megnagyobbodott húgyhólyag, mely egészen a szegycsontig nyúlik föl. Egy 28 grm. súlyú állatnál alakötve és kimetszve a húgyhólyagot, abban 9 $\frac{1}{2}$ kbem. vizelet találtatott, egy 22 grm. súlyúnál pedig 7 kbem., a mi az állat súlyának átlagosan $\frac{1}{3}$ -át teszi ki. A halványsárga, tiszta vizeletben cukor volt kimutatható minden esetben.

Kikészítve a gerinczagtól a hátsó végtaghoz haladó idegköteget, ennek 150 mm, hengtávolú árammal való izgatására, a lábón rángás észlelhető, a mit a hűdés tetőfokán levő állatnál nem kapunk.

A fölbonzolt 28 grmos salamandrának 0.235 mgm. curarin volt befecskendezve, a mely curarinmennyiség, ha mind a vizeletben foglaltatik, akkor a kivett 9 $\frac{1}{2}$ kbem. vizeletből egy fél kbem. éppen azon curarinmennyiséget tartalmazza, a mely egy 38 grmos békának szükséges a teljes bénítására. Egy fél fecskendővel e vizeletből befecskendeztem tehát egy 38 gm.-os rana temporariának s a curarin hűdés teljesen kifejlődött, esakhogy a rendes 16 perc helyett 35

perez múlva, a mi nyilvánvalóan onnan volt, hogy a nagyobb mennyiségű folyadék teljes fölszívódására több idő volt szükséges, mint előző kísérleteimnél, a hol a befecskendezett mennyiség nem haladta meg az egy, legfőlebb két kbemetert. Ezen kívül a béka szív működése volt erősebben bántalmazva, mintha tiszta curarint fecskendeztünk volna be (a vizelet kalisói miatt). A teljes bénulás kifejlődése után a békát lefejeztem, s kikészített gastrocnemiussa indirect izgatásra nem ad reactiót, míg az izom direct izgatásra normális görbesort ir föl.

Egy másik, 65 grm. súlyú rana temporariának az előbbi vizeletből 0·8 kbemetert fecskendezek be, a mely éppen a súlyához találó 0·018 grm. curarint kell, hogy tartalmazza azon esetben, ha a salamandra maculatának befecskendezett curarin összes mennyisége befoglaltatik a vizeletben.

E béka a befecskendezés után 18 óra múlva már javulóban van, ingerlésre lábait kirúgja, sőt akaratlagos mozgásokat is végez. Ekkor leölve idegizomkészítménye 9 óra 50 perczkor izgattatni kezd 80 mm. maximalis hengertávólú árammal és a kifáradási görbesor 10 óra 53 perczkor ér véget, a mikor direct izgatva az izmot, teljes normális erősségű rángás támad.

E viselkedés egészen megfelel a III.-as táblázatban közölt 18 órai méreghatás adatainak. Többször keresztülvitt ilyenmű vizsgálatok arról győztek meg, hogy a befecskendezett curarin mind a vizeletben volt.

A salamandra maculatánál a 30-szoros normás adagnál nagyobb curarin mennyiségre tehát sokszor a teljes hűdést követő javulás stadiumában ismét rosszabbodás áll be. A kezdődő javulás az idegizomkészítménynek indirect izgatásra is támadó reactioja, valamint az a körülmény, hogy az állat vizelete a curarin mennyiségének, ha nem is az egészét, de legnagyobb részét tartalmazza, azt mutatják, hogy az ilyenkor beálló rosszabbodást, esetleg halált, nem lehet a curarin direct hatásának tekinteni, hanem inkább a vérnek, a szöveteknek kiszáradása által előidézettnek. A szervezet nedvesítése olyan nagyfokú, hogy a hólyagban levő vizelet az állat összes testsúlyának átlag 33%-át teszi ki, s így jogosan vehetjük föl, hogy a curarin említett adagjainál a keletkező erős diuresis hatás okozza az állat halálát. E mellett szól azon tünet is, hogy a

teljes hűdés időszakában az állat rendkívül gyorsan kiszárad, bőre vedlik s felhámja nagy darabokban húzható le az állatról.

A salamandra maculata a curarinnal szemben tehát, csak kevésbé érzékeny, *de semmi csetre sem immunis*. E gyenge fogékonyság okozhatta, hogy PHISALIX és CONTYEAN a curareból, a mi csak kevés curarint tartalmaz, akkora adagot volt kénytelen befecskendezni az aránylag kicsiny állatnak, mely nem szívódhatott föl. Ebből magyarázható, hogy kísérleteiknél a békánál mérgező adag 80-szorosságra volt szükség, hogy salamandranál teljes bénulást kapjanak.

Salamandra maculatánál a curarin normal adagjául 0.000084 gm. veendő 1 gm. testsúlyra. Ez adagra az akaratlagos mozgások a befecskendezés után 1 óra múlva, a reflexek pedig $5\frac{1}{2}$ óra múlva tűnnek teljesen el. Az állat teljes helyreállása 4 napot veszen igénybe és az ingerlékenység a test egyes részein fordított sorrendben tér vissza, mint a milyenben bekövetkezett.

Megegyezik a mérgezés képe, lefolyása más állatok, nyúlak, békák, mérgezési kórképével abban, hogy ez állatnál is először a test rövidebb izmai bénúlnak s csak később kerül sor a hosszabb izmokra.

A normálisnak fölvett 0.0084 mgm., 1 gm. testsúlyra, adag messze túlhaladja azon mennyiséget, a mely más állatok mérgezésére szükséges. Oly adag ez, a mely grammokra átszámítva, 25 darab 1000 grammos nyúlnak okozza halálos mérgezését és 30 drb béka teljes bénítását.

A mint már futólag előbb is említém, ez adagot túllépve, szintén gyógyulás követi a curarin befecskendezését. S bár kevés kísérletre hivatkozhatom, a mit a halálos adag meghatározására végeztem, azok összhangzó eredménye mégis arról győzött meg, hogy 0.0168 mgm. egy gramm testsúlyra vehető olyan adagnak, a melyet nem hever ki az állat.

Ez adagnál az akaratlagos mozgások a befecskendezés után 30 percz múlva, a reflexmozgások pedig $2\frac{1}{2}$ órai méreghatás után maradnak teljesen ki. A szív a teljes bénulás bekövetkeztekor erélyből veszít, összehúzóási száma 12—15%-kal megkevesbedik.

Kísérletek triton cristatus-sal.

A triton cristatusnak a salamandra maculataval való rokonsága bőrmirigye váladékának ezzel közös tulajdonsága szinte kinálkozó tárgy volt az előbbi után a megvizsgálásra. Ide vonatkozó vizsgálataim eredménye röviden a következő. A triton cristatus a curarinnal szemben szintén csak kevésbé fogékony, de ellenálló képességének foka nem éri el azon határt mint a melyet salamandra maculatánál láttunk.

A TILLIE-féle békára vonatkozó normás adag, vagy ennek kétszeresse hatástalan. A háromszoros normális adag megviseli ugyan az állatot — a mi különösen a vízből kivett állatnál tűnik inkább szembe — de még az akaratlagos mozgások sem függesztődnek fel. A négyszeres normás dosisra a befeeszkendezés után 3 óra múlva az akaratlagos mozgások megszűnnek de a reflexek csak gyengülnek, a gyógyulás 12—15 óra múlva teljes.

A teljes curarin bénulás csak 6-szoros normás-adag befeeszkendezése után következik be, de ez csak rövid ideig tart, a javulás gyorsan megkezdődik. A befeeszkendezés után 2 óra múlva az akaratlagos, 5 óra múlva a reflex mozgások is kimaradnak teljesen. A teljes bénulás stadiuma 3—4 órát tart, úgy, hogy a befeeszkedés után 8—9 óra múlva már ismét jelentkeznek a reflexek. A 7-szeres normás adagra a lábak hűdése 30 pereznyi méreghatás után, a törzs és fark hűdése 1 óra 30 perczel a befeeszkedés után köszönt be. 8—10 órai méreghatás után állandó javulás keletkezik, előbb a légzés tér vissza, aztán a törzs és fark lesz mozgékonyvá s 24 óra alatt teljes a gyógyulás.

Triton cristatusnál tehát *teljesen bénító adagul 0.0017 mgm veendő az állat 1 gm testsúlyára*. A javulás ez adagra gyorsan következik be. A has puffadtsága, a húgyhólyag erős teltsége itt is észlelhető, de az állatot ez nem viseli meg erősebben mivel könnyen pótolhatja teste nedvvesztését.

Ha az említettem adagot túllépjük, a bénulás korábban köszönt be és tartósabb, de az állat halálát még nem okozza. 10-szeres normás adagra (0.0028 mgm 1 gm testsúlyra) már 35 pereznyi méreghatás után bénult az állat s csak a harmadik nap javul annyira, hogy gyenge úszó mozgásokat végez. A gyógyulás mindig bekövetkezik.

A 12-szeres normás adag (1 gm. testsúlyra 0.0033 mgm. az állat halálát okozza. A szív működés már a teljes hűdés kezdetén erősen meggyengül, 8 órai mérég hatás után ki sem vehető. Szabadon fekvő szívet nézve ilyenkor, azt látjuk, hogy a szív ugyan rythmussal működik de diastolekor nem telődik vérrel, színe ép olyan halvány mint mikor minden vért kisajtott magából.

A curarenek a diastolés telődést akadályozó hatását már VULPIÁN¹ látta.

A tubocurarin hatása.

A tubocurarin irodalma mindössze azon tájékoztató kísérletekből áll, a melyeket BOEHM tanár hatékonysága fokának meghatározására végeztet. E kísérletek melegvérű állatokra vonatkoznak s a főképpen nyúlakon végeztet vizsgálatainál azt tapasztalta, hogy alkalmazását a curarin hatáson kívül a vérkeringési szervek erős bántalmazása követi. A halál néha az edény-tonus megszűnése miatt oly esetekben is beáll, a mikor az adag nem is okozott teljes peripheriás bénulást, és egyetlen oly esetben sem sikerült megmenteni a mérgezett állatot a mikor az idegvégék hűdése bekövetkezett. A mérgezés előidézésére nagyobb adagra volt szüksége mint curarinból s a mérgezés lefolyása is hosszabb időre terjedt. BOEHM tanárnak a tubocurarinról írt közleményében csupán a vérkeringési szervek bántalmazása van föl említve, a hatására vonatkozó többi adatot személyes közlései nyomán hozom föl. Miután a legkülönbözőbb irányú kísérletek keresztülvitelére igénybe vett curareval a vizsgálások leggyakrabban békán történnek és mert a tubocurarin hatása üdegvérű állatoknál még nincsen tanulmányozva, szükségesnek mutatkozott a tubocurarin hatásának e tekintetben is pontos megállapítása.

Az e czélból végeztet kísérleteimmél mindenek előtt azon adag megkeresése vált szükségessé, a mely a mérgezés teljes kifejlődését előidézi.

Miután BOEHM tanár előre figyelmeztetett arra a lehetőségre, hogy valószínűleg jóval gyengébbnek fogom találni mint a curarint, olyan oldatot készítettem belőle, a melynek minden köbem.-jében

¹ Leçons sur les substances toxiques. Paris 1882.

1 mgm tubocurarin foglaltatott. Ez 1 pro milles oldatból folyton növekedő adagot fecskendeztem be béka hasi-nyiroktömlőjébe mindaddig, míg annak teljes bénulása bekövetkezett.

A curarinból teljes bénulást előidéző 0·00000028 gm. (1 gm. testsúlyra) adag, a tubocurarinból teljesen hatástalan. Ez adag négy-öttszöröse (azaz 0·0000014 gm 1 gm testsúlyra) idéz elő először tüneteket, a melyek abban nyilvánúlnak, hogy a befecskendezés után 5—10 perc múlva az állat reflex igerlékenysége fokozódik s e hatás mintegy 30 percren keresztül folyton erősbödve mutatkozik, a mikor a hűdésnek alig észrevehető tünetei mutatkoznak. Ekkor az állat ugrása után hátsó lábait remegve és szakadozottan húzza vissza. E tünet azonban nem áll sokáig fenn, hanem eltűnve 3—4 óra alatt az állat teljesen normalis. A szív az állat érzékenysége miatt csak nehezen figyelhető meg, de a mennyire ez sikerült, nem láttam rajta változást.

0·0028 mgm 1 gm testsúlyra adagtól a befecskendezés után 15—30 perc múlva az akaratlagos mozgások megszűnnek, de a reflexek, a légzés, az időnkénti nyelés az állat teljes fölépüléséig megmarad a mi 6—8 órai méreghatás után következik be. A reflexek az akaratlagos mozgások megszűnése után is fokozottan váltódnak ki. A szív bántalmazása ez adag által már jól kifejezett, összehúzó-dásainak száma körülbelől 20—22%-kal esökken. Az összehúzó-dások rythmussa azonban normalis.

A curarin teljes bénulást eredményező adagjának 15—20-szorosát véve a tubocurarinból, tehát 0·0056 mgm 1 gm testsúlyra, szintén csak az akaratlagos mozgások teljes felfüggesztését eredményezi, a mi a befecskendés után 10 perc múlva következik be, a reflexek, ha bár gyengén is, de kiválthatók, a légzés zavartalanul megmarad. A szív alteratioja még erősebb fokú úgy, hogy a méreghatás második órájában az összehúzó-dások száma 35%-nyi kevesbedést mutat. Fölnyitott szegycsontú békák szabadon fekvő szívén vizsgálva meg a hatást, a szívnek ritka összehúzó-dásán kívül alig találni egyéb rendellenest. A telődés jó, az összehúzó-dás erőteljes s csupán az összehúzó-dás módjában észlelhetni némi eltérést a rendestől t. i. azt, hogy az peristaltikás mozgás módjára történik.

A tubocurarinból 0·007 mgmot véve az állat testsúlyának 1 gm-jára kapjuk meg végre azt az adagot a mely a reflexek teljes föl-

függesztését eredményezi s míg a kisebb tubocurarin adagoknál a reflexek a kísérlet egész lefolyása alatt fokozottak voltak, addig e bénító adagnál a reflexek élénkülése csak a befecskendezés után 4—8 percz közt észlelhető, a mikor még a bénulásnak semmi jele nem köszöntött be. Ilyenkor a reflex izgatottság igen kifejezett s nem egyszer az állat hátára fordításánál valóságos tetanusos göres alakját mutatják a mereven kinyújtott láb és a szétterpesztett lábújjak. De pár percz múlva e hatásnak vége van, elnyomja a mind jobban és jobban előtérbe nyomuló hűdés, a mi az akaratlagos mozgásokat 10 percz alatt, a reflex mozgásokat pedig $\frac{1}{2}$ —1 óra alatt szünteti meg teljesen.

A légzés ez adag után sem szünetel teljesen és vagy reflex képpen váltható ki, vagy rövidebb hosszabb pauzák után csoportokba rendezve önként is bekövetkezik. A szív összehúzódások száma néha az eredeti felére esik (egy esetben 68-ról 36-ra) átlag 40—45% közt ingadozik a pulsus szám kevesbedése. Erre az adagra tehát a légzés kivételével, úgy az akaratlagos mint a reflex mozgások teljes megszűnése következik be. A gyógyulás a beteekendézéstől számított 24—28 óra múlva következik be.

A reflex mozgások fölfüggesztése után leölt állat izomideg készítménye teljesen a curarinhatás képét mutatja, a menyinyiben indirect izgatásra a legerősebb ingert alkalmazva sem kapjuk semmi nyomát a reactionak, az izomzat azonban teljesen ép s direct ezt izgatva, egészen szabályos kifáradási görbesort ír föl.

Az elmondottak igazolására a következő kísérleti jegyzőkönyvet esatolom:

XI-ik kísérlet. 35 gm súlyú rana temporaria-nak hasi nyirok-tömlőjébe 0.245 mgm tubocurarint fecskendezek (egy gramm test-súlyra 0.000007 gm.),

Befecskendezés 1898 julius 4-én délelőtt 9 óra 40 percz. Szív-
verés 66, perczenként.

9 ó. 45 p. A reflexek élénkültek, az állat hátsó lábait legkisebb érintésre villámgyorsan elkapja, törzsének megfogására hátsó lábával kirúg. A hátára fordítás kísérleténél lábai göresösen kinyúlnak a lábújjak szét feszülnek s az állat néhány másodperczig meredt állapotban marad.

9 ó. 47 p. A reflexek élénkülése mint előbb.

9 ó. 50 p. A reflex — ingerlékenység csökkent, hátán megmarad. Szívverés 61, perzenként.

9 ó. 55 p. Az akaratlagos mozgások eltűnnek. Szív. 58.

10 ó. A reflexek kiválthatók, légzés zavartalan, szív. 50.

10 ó. 10 p. A reflexek mind gyengébben válthatók ki, a légzés marad.

10 ó. 20 p. Reflex csak durva ingerlésre váltható ki. Szív. 46.

10 ó. 25 p. A reflexek teljesen föl vannak függesztve. A légzés csoportba rendeződve történik. Szívverés 42, perzenként.

10 ó. 30 p. Teljes bénulat. Szív. 40. A teljes bénulat egészen délután 5 ó. 50 p.-ig tart a mikor durva ingerlésre a reflexek némi nyoma váltható ki. Szívverés ekkor 40, perzenként.

Julius 5-én délelőtt 8 órakor az állat javulóban van, hátán ugyan még megmarad, de ingerlésre vissza tud fordulni. Szívverése 44, perzenként. A húgyhólyagból nyomásra 8 kcm vizelet sajtolható ki.

12 órakor egészen élénk. Szív. 52.

A vérkeringés alteratiója, a reflex ingerlékenység fokozódása az akaratlagos mozgásokra vonatkozó hűdés daczára, valószínűvé tették, hogy a tubocurarin hatásánál nem egyszerűen a peripheriás idegvégződéses bénulásával állunk szemben, hanem összetettebb központi hatással is. Vizsgálataimat ez irányban kiterjesztve, azt tapasztaltam, hogy a mérge befeeskendezése előtt az aorta abdominalis alákötése nem menti meg a hátsó vétagokat a hűdéstől. Az aorta abdominalis alákötésével azonban nem zártuk el minden útját a méregnek a hátsó vétagokhoz a mennyiben a nyirokútak mentén előbb-utóbb eljut oda a befeeskendezett anyagból s így nem mondható e kísérlet olyannak, a mely kifogás alá ne eshetnék. Éppen ezért az en-masse ligaturát alkalmaztam annak eldöntésére, hogy az állaton kifejlődő hűdésben van-e része a központi idegrendszernek, vagy csupán a curarinhoz hasonló idegvégzathatással van ez esetben is dolgunk. A kísérlet keresztül vitelét úgy végeztem, hogy a kikötött béka hátgerince két oldalán behatoltam a hasürbe s egy gombos horoggal a plexus lumbalis egész kötegét mindkét oldalt kiemeltem a sebnyíláson. Miután mindkét oldali idegköteg alatt erős selyemfonalat húztam keresztül a két oldali keresztcsontot átvágva az összes lágy részeket a két oldali idegköteg kivételével teljes erővel körül

kötöttem, úgy, hogy egészen ki volt zárva a lehetősége annak, hogy a hasi nyiroktömlőbe fecskendezendő méregből csak valami is juthasson a hátsó végtagokba.

Ilyen módon keresztül vitt kísérleteknél a hátsó végtag bénulása csak úgy bekövetkezik tubocurarin befeckendezése után, mintha nem alkalmaztuk volna a ligaturát. A mozgékonyság teljes megszűnése azonban valamivel 10—15 perczel későbbben következik be a hátsó végtagon, mintha a körülkötést nem alkalmaztuk volna. Ily esetekben tehát a hátsó lábak csak a két oldali plexus lumbalis útján voltak zavartalan összeköttetésben a test mellső mérgezett részével. A hátsó végtagok teljes bénulatának beállta után lefejezem az állatot s gastrocnemiusát kikészítve annak idege felől való izgatására a normáshoz hasonló kifáradási görbesort kapunk. Az izom ingerlékenysége is teljesen normás. Sőt 1—2 órai hűdés után vizsgálva az idegizomkészítményt, akkor is csak alig rövidebb a kifáradási görbesor, az ép állat által irott nál.

Következő kísérletem szolgáljon az elmondottak igazolására:

XXIV. kísérlet. 1898. július 7-én egy 32 grm. súlyú rana temporariának a leírt módon körül kötést alkalmazok. A főlzsabadított állat hasi nyiroktömlőjébe 0·1494 mgm. tubocurarint fecskendezek. E mennyiség a súlyra találó teljes bénító adagnak $\frac{2}{3}$ része. A súlynak megfelelő 0·2240 mg.-ot azért nem vettem egészen, mivel az en masse alákötéssel több mint az állat egy harmada ki van rekesztve a keringésből.

10 ó. 25 p. Befecskendezés. Szívverés 64.

10 ó. 29 p. Az alákötött lábak reflex ingerlékenysége fokozódott.

10 ó. 30 p. Reflexek fokozottak, hátán megmarad. Szívverés 56.

10 ó. 35 p. Akaratlagos mozgás felfüggesztődik.

10 ó. 45 p. A mérgezett rész teljesen bénult, csupán légzés látható rajta időnként. Szívverés 50, perczenkint.

10 ó. 50 p. A reflexek a hátsó végtagokon is csak alig válthatók ki.

10 ó. 58 p. A hátsó végtagok bénulata is teljes. Légzés ki marad. Szívverés 43, perczenkint.

11 órakor az állat lefejeztetik s kikészített gastrocnemiusa

11 ó. 7 perczkor kezd idege felől izgattatni. A maximalis inger 180 mm. hengertávolságú áram. Az összehúzódnások 12 óra 58 p.-ig tartanak, a mi 3330 összehúzódnásnak felel meg. A görbe egész lefolyása normás, szabálytalanság sehol sem zavarja.

Hasonló módon járva el curarinnal, itt is normalis lesz az indirect izgatásra keletkező kifáradási rángásgörbe, jeléül annak, hogy a körülfkötésen alúl a befecskendezett méregből semmi sem juthatott, csakhogy míg curarin befecskendezése után a hátsó végtagok megtartják részben mozgékonyágukat, addig tubocurarin injicialására hűdöttek lesznek azok. Igaz, hogy az en masse alakötés egymagában is lefokozza az alakötött végtagok reflex ingerlékenységét, de nem szűnteti meg teljesen, mint az tubocurarin befecskendezése után látható. A mozgékonyág megszűnése, csak órák múlva következik be nem mérgezett állatoknál, míg itt a befecskendezés után, már 30—40 percz múlva bénúltak a hátsó lábak. M. MAGRON és BUISSON¹ a curarenak az érző idegvégekre gyakorolt hatása tanulmányozásánál a kötés alkalmazásakor a reflexek rendtelenné válását, meggyengülését tapasztalták. A reflexek e lefokozottsága azonban nem a keringésből való kizárás következménye, hanem az agynak ilyen esetben nyilvánuló reflexgátló hatása által idéztetik elő, a mint azt TILLIE kimutatta.

Átvágtam tehát a gerinczagyat a nyúltagy alatt, kizárandó az agy gátló hatását, de a tubocurarin után támadt bénúlása a hátsó lábaknak nem változott, míg curarinnal ilyen eljárás mellett a reflexek csaknem normálisok.

Tubocurarin hatása alatt tehát, úgy a keringésből kizárt, mint az abban résztvevő végtagok hűdése egyformán következik be. A körülfkötött végtagok idegizom készítményének indirect izgatására támadó reactioja kétségtelenné teszi, hogy azok hűdése centralis eredetű, másfelől pedig az alakötés alkalmazása nélkül beállott hűdés idejében kikészített idegizom-praeeparatum, mint előbb is említém, az idegvégződés teljes bénulásáról teszen tanúságot. *Így tehát tubocurarinnál úgy centralis, mint periferiás hűdés keletkezik.* Az en masse alakötés alkalmazása után a gerinczagy szétroncsolása vagy egyáltalán nem ad reactiót a tubocurarin hatása alól kizárt

¹ Journ. de Physiolog. de BROWN-SÉQUARD.

hátsó lábakon, vagy csak 'alig észrevehető rángást okoz, pedig a körülkötés oly alant történik, hogy a gerinczagy a kötés által nincsen zavarva s a plexus lumbalis eredete legalább 3 centimeterrel magasabban fekszik az alákötéstől. A gerinczagy szétroncsolásának hatás nélkül maradása akkor, a mikor a hátsó lábak idegfelőli izgatásra reactioképesek, a *gerinczagy bénulását mutatja*. Így tehát az agy és gerinczagy hűdése együtt van jelen. A nem hűdítő adagoknál a hatás egész időtartama alatt, a bénulást okozó adagoknál csak a kísérlet elején (az első 10—15 perczben) mutatkozó élénkülés a reflexmozgásoknak, a mely néha tetanusos alakban is jelenhetik meg, a mellett bizonyít, hogy kisebb adagok a gerinczagyat izgatják, míg nagyobb tubocurarin mennyiség, csak eleinte, rövid ideig izgatja a gerinczagyat s nemsokára rá az agygyal együtt ezt is bénítja.

A szív részéről állandóan észlelhető azon tünet magyarázatára, hogy az összehúzódások száma jelentékenyen megkevesbedik, a centralis hűdésben elég elfogadható okot találunk.

A lélekzésnek bénító adagok után való megmaradása okát, a nagyban gyengült vérkeringésben s az ebből okvetlen következő szénasav fölhalmozódásban kell keresnünk. A már erősen fölgyült szénasav a légző központ erős izgatása által légzést vált ki, e mellett bizonyít az is, hogy a légzés nem történik rendes rythmusban, hanem hosszabb-rövidebb légzési szünet után több, egymást gyorsan követő légzés támad, vagyis a szünet alatt felgyült szénasav a bénult centrum rozzant gépezetét működésbe hozza, de ha pár légvétel által a szénasav fölhalmozódás némileg eloszlott, újra egy erősebb ingert vár, hogy működésbe jöjjön s ez csak egy ismételt légzés-szünet alatt jön létre.

A mi a hatás bekövetkezésének sorrendjét illeti, legelőbb a központi idegrendszer ingerülete köszönt be, a mit nemsokára a mozgató idegvégék bénulása követ, végre az agy, gerinczagy jut előbb depressios állapotba s későbbben hűdésbe. A szív a központi idegrendszer lehangoltsága arányában lesz mind jobban és jobban bántalmazva. Ha az adag nem túlnagy s javulás követi, akkor először a reflexek térnek vissza, még pedig az első lábakon korábban.

A curin (tubocurin) hatása.

A tubocurareban nagymennyiségben (12—15%) levő curin hatásáról eddigelé csupán J. TILLIE-nek 1890-ben megjelent „Einige Notizen über die Wirkungen des Curins“ című rövid közleménye¹ nyújt némi tájékozódást. TILLIE néhány tájékoztató kísérletében centigrammos curinbefecskendezésre sem talál semmi hatást a peripheriás idegvégződésekre, s vizsgálatai csupán a eurinnak a szívre gyakorolt hatásáról győzték meg s éppen azért a eurint a szív-mérgek közé sorozza.

BOEHM tanárnak szóbeli közlése szerint, emlősökre a eurinnak igen nagy adagjai is hatástalanok s szív működési zavarok csupán vívőérbe fecskendezésére keletkeznek.

Az én végeztem részletes kísérletek először megerősítik a eurinnak szív-méreg voltát, de azon kívül még más, igen fontos tüneteket is kaptam hatásaképpen, ha a eurint kellő mennyiségben alkalmaztam. Hogy a curinból hatékony mennyiséget lehetőleg kevés folyadékban fecskendezhesek be, kísérletezésre olyan oldatot használtam, a melynek minden köbcentiméterében 0.02 gm. curin foglaltatott. A eurinnak folyton növekedő mennyisége bőr alá fecskendezésénél végre 0.1 mgrm. 1 gm. testsúlyra adagnál jutottam először a szív működésben és a mozgékonyágban mutatkozó rendellenes tünetekhez. Ez adag befecskendése után 10—15 perc múlva az állat a szokottnál nyugodtabb, keveset mozog, hátán megmarad s erősen fölhúzott hátsó végtagokkal egy helyben gubbaszt. Ha ingerljük, elugrik, de mozgásában merevség mutatkozik. 30 percznyi mérgehatás után a hátsó lábak visszahúzása nehézkes, a törzs merev, az állat szívesebben mászik, mint ugrik, mászásnál a has nem éri az alapot. A szívverések száma 15%-nyi apadást mutat perczenként, az összehúzódások igen erélyesek, kissé nyújtottak. 1¹/₂—2 órával a befecskendés után az állat teljesen helyre jön.

Sokkal állandóbb és hosszabb tartamú hatás követi a 0.15 mgrm. 1 gm. testsúlyra adagot, (a mely a curarinak teljes hűdést előidéző adagjának 540-szeresse) Az állat, már a befecskendezés

¹ Archiv für experimentelle Path. und Pharmakologie 1890. XXVII. Band.

után 5 perc múlva hátán fekve marad, akaratlagos mozgásai ki-
maradnak, lábait magassan fölhúzza hátára, az ingerlést követő
mozgása merev s e miatt nehézkes, 30—40 perc múlva kisebb
ingerre nem reagál, duvább behatásra azonban rendes hatás
támad. A reflexek gyengülése 1 órai méreghatás után észlelhető, a
tagok azonban nem petyhüdtek, mint hűdésnél szokott lenni. A
szabadon fekvő szíven annak erős bántalmazottságát észlelhetni. Az
összehúzóadások száma a befeeskendés után elmúlt idővel arányosan
csökken, s 35—60 percnyi méreghatás után diastolés szívhűdés
jön létre.

A pulusszám folytonos csökkenésén kívül az összehúzóadások
jellege is megváltozik olyanformán, hogy a hatás kezdeti szakában
a systole megnyúlik, erélye fokozódik, a diastole pedig kissé meg-
rövidül; később az erélyes, megnyúlt systolet az elernyedési szak
megnyúlása követi; 10—15 percnyi méreghatás után az összehúzó-
adás peristaltikás módon történik, de még erélyesen. 25—30 percczel
a befeeskendés után a systole erélye csökken, a gyomrocs nem ürül
ki teljesen, de az összehúzóadás peristaltikás jellege fönmarad egészen
a szív teljes megállásáig, 30—50 percnyi méreghatástól kezdődőleg
a gyomrocs csak félannyi összehúzóadást végez, mint a pitvar, sőt
ez még akkor is folyton végez összehúzóadásokat, a mikor a gyom-
rocs már állandóan diastolés tágulásban marad.

A curin hatásának részletes föltüntetésére szolgáljon a követ-
kező állatkísérlet.

XI-ik kísérlet. 30 gm. súlyú rana esculenta hátán kikötve, s
a mellesont eltávolítása által a szív szabaddá téve. A szívössze-
húzóadások száma 63, percenkint.

5 ó. 10 p. 4.5 mgm. curinchloridot (0.15 mgm. 1 gm. test-
súlyra) fecskendezek a czomb nyiroktömlőjébe.

5 ó. 12 p. A szívösszehúzóadások erélye fokozódott, szívverési
szám 60, percenként.

5 ó. 15 p. Szívműködés, mint előbb, összehúzódik 52-szer.

5 ó. 17 p. Az állatot föloldom, hátán megmarad, hátsó lábait
magasan fölhúzva tartja, ingerlésre vissza tud fordulni s mereven
tovább ugrik vagy pár lépést mászik, akkor újra mozdulatlanul
összezsugorodik. Reflexek jól kiválthatók. Szívverések száma 50,
percenként.

5 ó. 20 p. A systole megnyúlt, összehúzódás 48.

5 ó. 25 p. A systole megnyúlt, kissé peristaltikás színezetű, összehúzódik 43-szor perccenként.

5 ó. 30 p. Systole erélyes, megnyúlt, peristaltikás színezetű, összehúzódás 43.

5 ó. 35 p. Az összehúzódás veszt érélyéből s nem üríti ki teljesen a gyomrocsot. Az állat önként nem mozog, lábait nem húzza oly magasan, reflexek elég élénkek, szívverés 30, perccenként.

5 ó. 40 p. A szívösszehúzódások rendetlen időközökben történnek, egymás után 2 systolet végez s azt egy hosszú diastole követi, a systole még mind peristaltikás. Összehúzódik 22-szer perccenként.

5 ó. 45 p. A szív működés erélye nagyban csökken, a szív erős diastolés állapotban van. A gyomrocs és pitvar nem egyforma számú összehúzódást végez, a gyomrocs 18-at, a pitvar 32-öt.

5 ó. 50 p. A perccenként végezett 12 gyomrocsösszehúzódás erősen peristaltikás színezetű s minden systole végeztével a gyomrocsnak a pitvarral határos részén még egy felületes összehúzódás látható. A pitvar 22 pulsatiot végez perccenként. A reflexek meggyengültek.

5 ó. 55 p. Szívösszehúzódás gyenge, perccenként 9.

6 ó. Szívösszehúzódás gyenge, perccenként 4.

6 ó. 3 p. A szív diastoleban megáll, a pitvarok még másfél perzig időnkint összehúzódnak. A diastolés pitvarmegállásra az atropin hatástalan.

Az állatnak a kísérlet elején, mozgásában, magatartásában észlelhető merevség, aztán az ezt követő bénulási tünetek, kívánatossá tették, hogy nem elégedve meg az egyszerű szívre való hatás megállapításával, keressük e tünetek előidéző okát is.

A diastolés szív megállást következetesen előidéző 0.15 mgm 1 gm testsúlyra curin adagnak 30—40 percnyi hatása után lefejezett állatok idegizom készítményei úgy indirect, mint direct izgatva ingerlékenyek. Ha azonban nem csak egyszerűen az electrodeok érintésével vizsgáljuk az idegizom készítményt, hanem engedjük lefolyni az egész kifáradási görbesort, akkor arról győződünk meg, hogy lett legyen az inger alkalmazása akár indirect, akár olyan, mely egyenesen az izmot érinti, mindkét esetben csak igen rövid kifáradási

görbe sort kapunk. Az első összehúzódások meglehetősen erőlyesen kezdődnek, de pár perc múlva gyorsan haladó kifáradásnak adnak helyet s 20—25 percnyi rángás után végkép megszűnik a készítmény ingerlékenysége úgy a direct, mint az indirect alkalmazott ingerrel szemben.

A mellékelt 2-ik számú ábra 30 percnyi curinhatás után leölt *rana esculenta* idegizom készítményének kifáradási rángássorozatát mutatja be. Az izgatás kezdettől fogva direct az izmot érte.

Az inger alkalmazásának kezdetén keletkező eléggé erőlyes hatás volt oka TILLIE tévedésének, a mikor nem kap hatást e tekintetben. TILLIE-t az electrodokkal való érintésre kapott rángás vezette annak a kimondására, hogy a curin hatástalan az idegvégekre és izmokra.

(A BOEHM tanár által alkalmazásba hozott kifáradási görbesor vizsgálat TILLIE kísérletei után láttak napvilágot s mint értesültem a TILLIE használta curin sem volt teljesen tiszta).

A curin tehát a több ezerre menő rángási számot egy pár százra zsugorítja össze, akár az izmot magát izgatjuk, akár pedig az idegen keresztül vezetjük az ingert. Az idege felől izgatott készítmény rángásainak teljes megszűnése után az izom direct alkalmazott ingerre csak rövid ideig tud összehúzódni, s 20—25 percnyi rángás után tetanisáló áramcsapásokra is csak 2—3 perzig tartó alacsony rángásból álló sort ír föl. Az állat mozgásában észlelhető merevség és a systole erőlyének fokozódása, megnyúlása, annak a valószínűségnek adnak lehetőséget, hogy itt legalább a hatás kezdetén veratrinhoz hasonló hatással állunk szemben.

A direct izgatásra nyerhető rövid kifáradási görbesor az izom állomány bántalmazottságát kétségtelenné teszi, de ez nem zárja ki egyúttal azt is, hogy a mozgató idegvégek is ne lehetnének bántalmazva.

Ha az indirect izgatást követő hatás teljesen megszűnik az izmot magát ingerelve még kapunk egy rövid görbesort, ámde az izmot direct ért inger hatékonyság tekintetében nem olyan, mint az, a mely idege felől jut hozzá legalább quantitative nem, e mellett bizonyít azon körülmény, hogy az izom maximalis összehúzódására direct izgatva erőlyebb ingerre van szükségünk mintha az inger az ideg mentén jut hozzá.

Ha curinhatás alatt álló idegizom készítményt idege felől a maximális összehúzódást kiváltó ingernél erősebbel pl. 0 mm. henger-távolító árammal izgatunk s vesszük fel a görbe sort s a rángás teljes megszűnése után vezetjük egyenesen az izmon keresztül az áramot, ezzel a direct ingerre keletkező rángások számát kevesbítjük, de az indirect és direct izgatásra keletkező rángások összege így is túlhaladja azon rángási számot a melyet akkor nyerünk, ha kezdettől fogva egyenesen az izmot ingereljük.

Szem előtt tartva azon általánosan ismert tényt, hogy az izom érzékenyebb idege felől izgatva ugyanazon erősségű árammal szemben, mint a direct alkalmazott ingerre, valószínűnek látszik hogy a curin hatás alatt képződő változásokban a mozgó idegvégék depressiójának is van része.

Az izomhatás további tanulmányozására, gyorsan forgó kormozott hengeren magános rángás görbéket vettem föl. E görbék azt mutatják, hogy a méreghatás korai időszakában leölt állat gastrocnemiusának összehúzódása nyújtottabban foly le, mint egy normalis, de ezen kívül az is látható, hogy az összehúzódás nem kezdődik azonnal az inger alkalmazásakor, hanem csak bizonyos lappangási időszak elmúltával. Az izom megrövidülését jelző görbeemelkedés olyan, mint a normalisnál, de az elernyedés időszaka, tehát az izomnak az inger után támadt megrövidülésének a normalis hosszra való kinyúlása csak lassan következik be s ezért a rángás görbe, nyújtottabb az ép izom által írottnál.

A méreghatás későbbi időszakában, mikor már az állaton a hűdés tünetei észlelhetők, a rángás görbén tűnik föl, hogy a görbe magassága az alkalmazott inger erősségéhez viszonyítva feltűnően csekély, a lappangási időszak még hosszabb, mint az előző esetben, az összehúzódás és elernyedés időszaka gyorsan foly le, de aránylag az utóbbi gyorsabban, a rángás görbe jóval rövidebb a normalisnál. Tehát míg először az izomzat tonussa fokozódott, addig később gyorsan szűnik az meg.

A gyorsan forgó hengeren kapott magános izomgörbék a mellékelt két ábrán láthatók. A 3-as ábra a curin hatás kezdetén vétetett föl: egy normalis és egy mérgezett izom görbéje egy és ugyanazon helyről indul ki. A 4-es ábra a curin hatás későbbi szakában fölvett izom görbét tüntet föl, szintén normás izom görbével együtt. (Lásd 3. és 4. ábrát.).

A methyleurin hatása.

Már BOEHM tanár tapasztalta, hogy a curinnak az idegvégződésekre gyakorolt hatását methyilizálás által fokozni lehet s „Über einige Curarerinden“ című közleményében a strychnos toxifera? kérgéből előállított curinhoz hasonló anyag periferiás bénító hatását, methyilizálás által 266-szorosan tudta fokozni. E tapasztalata indított arra, hogy a tiszta kristályos curinból készített methyleurin hatását is megvizsgáljam.

Ha a curint e terciär basist finoman porítva methylalkohollal megnedvesítjük és megfelelő mennyiségű methyljoddal 2 órán át 100° C-ra hevítjük s a keletkező reactio termékét forró methylalkoholban oldjuk, a curin-methyljodid ($C_{18}H_{19}NO_3 \cdot CH_3J$) jegezesedik ki.

Ha pedig a curinmethyljodidot chlorezüsttel hozzuk össze, curinmethylehlorid keletkezik a mely forró methylalkoholból szintelen rombos kristályokban jegezesedik ki.

A methyleurin BOEHM vizsgálatai szerint chemiai tekintetben igen közel áll a tubocurarinhoz úgy, hogy mesterségesen előállított tubocurarinnak tekinthető.

Ez anyag hatásának tanulmányozását methyleurinjoddal kezdve, oly oldatot készítettem, a melynek minden köbcentiméterében 1 mgm methyleurinjodid foglaltatott.

A hatékony adag megkeresésére kiindulási pontúl a normás curarin (0.00000028 gm 1 gm. testsúlyra) adagot használtam s miután ez hatástalan maradt vettem fokozatosan ennek többszörösét. A 7—20-szoros adag után csupán a pulsus szám kevesbedését észleltem a methyleurin hatásaképpen és az állat szokatlan nyugodtságát.

0.007 mgm 1 grm testsúlyra már a pulsus szám apadásán kívül 20 percz alatt az akaratlagos mozgásokat is megszünteti a reflexek azonban az állat teljes fölépüléséig megmaradnak, a mi 18—20 órai méreghatás után következik be. Ez adag után az állat lábain jól kifejlődött hűdési tünetek láthatók; azok visszahúzása remegve, nehézkesen történik és többszöri megszakítással tudja csak egészen közel hozni törzséhez. A szív összehúzódások száma 26—28%-nyi kevesbedést mutat. Az adag folytonos növelése közben 0.013 mgm

1 gm testsúlyra adag után a légzés teljesen kimarad, de a reflexek tökéletes felfüggesztődését csak egyetlen esetben érhettem el; az összes többi kísérletben több kevesebb nyoma a reflexnek a kísérlet egész lefolyása közben észlelhető volt.

A bénulást nem előzi meg izgatottsági időszak.

A szív ez adagtól még erősebben van bántalmazva s lüktetési száma 37—40%-kal csökken, az összehúzódás módja azonban csak alig tér el a rendestől s ritkán észlelhetni rajta a peristaltikás mozgás módjára történő összehúzódást. Az előbb említettem egyetlen esetben, a mikor teljes bénulás követte a methyleurinjodid befeeskendezését, az idegizom készítmény indirect izgatása teljesen hatástalan maradt, a többi kísérletnél azonban rövid szabálytalan kifáradási görbesort kaptam, a mi kétségtelenül igazolta az idegvégek erős bántalmazott voltát, de egyúttal azt is mutatta, hogy azok teljes bénulata nem következett be. (A rángások száma nem haladta túl a 200-at.) Az izom ingerlékenysége normalis volt, kifáradási görbesorának rángási száma a 3000 meghaladta.

Az aorta lekötésével, vagy az en masse ligaturával a keringésből kizárt végtagon a bénulat kisebb fokú mint kötés alkalmazása nélkül mérgezett állatnál, de minden esetre erősebb, mint a menyit a körülkötés egymagában okoz, vagyis a curinmethyljodidnak a centrumra való hatása, annak csak kisebb depressiójában nyilvánul de a központ teljes bénulását nem idézi elő. A controlképpen végezett párhuzamos kísérleteim minden esetben igazolták a curinmethyljodidnak a központra gyakorolt lehangoló hatását,

Curinmethyljodidot feeskendezve be a hasi nyiroktömlőbe, a keringésből en masse ligaturával kizárt hátsó végtagok ép oly korán veszítik el akaratlagos mozgásukat mintha a körülkötést nem alkalmaztuk volna. A finomabb ingerre támadó reflexek kimaradásának ideje szintén összevág a ligatura nélkül mérgezett béka reflexei megszűnésével, de durva inger, erős csípés, a bőr karczolása, szájpád ingerlése, egész erős reflexet vált ki, 10%-os kénsavból lábát, bár kissé későn de kiemeli s lefejezése után a gerinczagy szétroncsolása a hátsó lábak erős rángását eredményezi. Az idegizom készítmény természetesen normalis kifáradási görbesort ad.

Hogy ugyanazon állat két lába közt lehessen megtenni az összehasonlítást az egyik végtagot egészen fönn, az ischiadicus kihagyásá-

val körülfkötöttem míg a másik végtagtól nem zártam el a méreg útját. A curinmethylijodidnak a hasi nyiroktömlőbe történt feecskendezése után 2 óra múlva leölöm az állatot és előbb a méreghatásnak kitett láb gastrocnemiusát készítem ki, a mely indirect izgatásra a következő adatokat adja: a rángás görbe kezdődik 10 ó. 54 p.-kor tart 11 ó. 3 p.-ig a maximalis inger 0 mm. hengertávulú áram, a kezdeti legerősebb rángások magassága $1\frac{1}{2}$ mm. Az összehúzódások száma 210. A körülfkötött és így a keringésből kizárt láb izomideg készítménye írta görbesor 11 ó. 22 p.-kor kezdődik a kezdeti görbék magassága 7 mm., a rángás tart 3 ó. 2 p.-ig, a maximalis inger 150 mm. hengertávulú áram. A rángások összes száma 6600. E végtagnak a keringésből való kizárása egymagában a görbesor rángásai számára legfőlebb csak kevesbítőleg folyhat be, úgy, hogy a két láb rángás görbéjén mutatkozó különbségek elbírálásánál szóba sem jöhet más, mint a methyleurin peripheriás hűdítő hatása.

Curinmethylijodiddal nem tudjuk a reflexek teljes megszűnését előidézni, hiába növeljük az adagot, a reflexek némi nyomai visszamaradnak, a minnek okát két körülményből magyarázhatjuk meg, először is methyleurinjodidból 1 pro milles oldatnál tömörebbet az anyag nehéz oldhatósága miatt nem készíthetünk; másodsor pedig ilyen oldatból akkora mennyiség szükséges a bénításra (0.6—0.7 kbem folyadék), hogy az nem szívódik föl, mivel a kezdetben fölszívódott anyag a szívet és így a vérkeringést nagyban alterálja, a mi a nyirok tömlőben levő oldat további fölszívódását erősen hátráltatja, úgy, hogy a befeeskendezés után 2—3 óra múlva is találunk még a has bőre alatt föl nem szívódott methyleurin oldatot.

E körülménynél fogva a methylisált curin hatásának további tanulmányozását methyleurinechloriddal folytattam, mely vízben könnyebben oldódik s így tömörebb oldatot készíthettem belőle.

A methyleurinechlorid 2 pro millés oldatával sem érhettem el az állat teljes bénulását, jóllehet, hogy a bénulás tüneteinek gyors bekövetkezte, az anyag könnyű fölszívódását mutatták. A 0.010 mg. 1 gm. testsúlyra adag befeeskendezése után az akaratlagos mozgások már 10 perc múlva kimaradnak, 25—30 percnyi méreghatás után a légzés is megszűnik, de a lábakon gyenge reflexek a kísérlet egész tartama alatt kiválthatók. A szívösszehúzódások száma 30 perc alatt átlagosan 28—30% esökkenést mutat. 3—4 órával a

méreg befecskendezése után, fölnyitva a hasi nyiroktömlőt, abban meglehetősen mennyiségű fehér, zavaros folyadékot találtam, így tehát a curinmethyl-chlorid megváltozott, még pedig fölszívódásra alkalmatlan módon. E fehér folyadékban BOEHM tanár göresövi megfigyelése szerint, kristályos anyag nincs, csupán amorph szemecskék.

Szükségessé vált tehát a mérget egyenesen vívőérbe fecskendezni.

Így járva el, azt tapasztaltam, hogy a vena abdominalisba fecskendezett curinmethylehlorid után az állat már 2—3 percz múlva elveszti akaratos mozgásait, a légzés pedig 8 percznyi mérgehatás után függesztődik föl és 15—20 perczrel a befecskedés után eltűnik a reflexek minden nyoma. Az akkor kipraeparált idegizomkészítmény indirect ízgatásra rövid kifáradási görbesort ad, a mi azt mutatja, hogy a reflexek teljes megszűnése nem lehetett a peripheriás idegvégék bénulásának következménye, mert hiszen azok még rövid ideig leadják az ingert. E görbesor hossza növekszik, ha a vena abdominalisba olyan nagy adagot fecskendezünk a curinmethylehloridból, a melyet igen gyorsan bénulás követ, apad a görbesor, vagy teljesen megszűnik, ha a mérgeadagot kevesbítjük, úgy, hogy csak későre követi az állat halála. Első esetben tehát ninesen elég idő az idegvégződés kifejlődésére, mivel a centrum bénulata megelőzi azt, de ilyen esetben is ki fog maradni az idege felől ízgatott izom rángása, ha a teljes bénulás után, csak hosszabb idő, 30—40 percz múlva készítjük ki a gastrocnemiust, mivel a szív működése, eltekintve az előbb említett 30%-nyi összehúzódás kevesbedését, egész normalis erélyvel foly tovább és így a vérbe jutott mérget széthordhatja.

A curinmethyljodidot vívőérbe fecskendezve be, éppen úgy előidézi az állat teljes bénulatát, mint a chlorid.

Összehasonlítva a két anyag hatását, a mint várni is lehetett, azt teljesen azonosnak találjuk, s köztük csupán a hatékonyság fokában kapunk különbséget. A curinmethylehlorid valamivel erősebb hatású, úgy, hogy míg ebből béka teljes bénulása előidézésére 0.012 mg. szükséges az állat 1 gm. testsúlyára, (a mi 44-szeres normal curarinadagnak felel meg), addig a methylcurinjodidból csak 0.0134 mg. 1 gr. testsúlyra vett adag függeszti föl teljesen a reflexeket is (48-szoros normás curarin adagnak felel meg).

A hatás minőségében mutatkozó különbség oka a jod és chlor atomsúlyai közt levő különbségen alapszik, oly értelemben, hogy a curinmethylechloridban (a chlor 35.5 atomsúlya miatt) több methyleurint adunk, mint a curinmethylijodidban, (a hol a jod atomsúlya 126.5 lévén, többet foglal el).

A methyilizálás által tehát a curinnak idegvégghatása, a mely tiszta curinnál egyáltalán nem nyilvánul, mivel előbb köszönt be a szív megállása, annyira fokozódik, hogy a methyleurin olyan kis adagjaira bénúlnak a mozgató idegvégződészek, a mely adag után a curin alkalmazását követő s előtérbe nyomuló izomhatás még nem fejlődik ki.

A methyleurinnak a szívre gyakorolt hatása semmi szín alatt nem azonosítható a curinnak e szervre kifejtett hatásával, már csak azért sem, mivel a tiszta curinból azon mennyiség teljesen hatástalan a szívre, a mely methyleurin befeeskendezése után az összehúzóadások számának csökkenését eredményezi.

Úgy, hogy ez esetben a szív bántalmazása inkább a központi idegrendszer bénulása részjelenségének tekinthető, éppen úgy, mint tubocurarinnál, tehát a methyilizálás a curin hatását e tekintetben is a tubocurarinéhoz teszi hasonlóvá. A curin tehát methyilizálás által hatásában a tubocurarinhoz lesz hasonlóvá, de hatékonyságának foka azt nem éri el. A tubocurarinból a TILLIE-féle normal curarin adag 25-szöröse, vagyis 0.007 mg. 1 gm. testsúlyra idéz elő teljes hűdést. A curinnak 0.15 mg. 1 gm. testsúlyra adagja az állat diastolés szívűdését eredményezi a nélkül, hogy a mozgató idegvéggek bénulása követné alkalmazását. E mennyiség a TILLIE normás adagja 540-szeressének felel meg.

A methyleurinjodidból 48-szoros normás curarinadag, (azaz 1 gm. testsúlyra 0.0134 mg.) idézi elő a mozgások teljes kimaradását.

A methyleurinchlorid 44-szeres normás curarin adag után (azaz 0.012 mg. 1 gm. testsúlyra) lesz teljesen bénítóvá.

Általában a tubocurare mindenik hatórésze a központi idegrendszerre is bénítólag hat, úgy, hogy e tekintetben lényegesen különbözik hatásuk a calebassen curare alkaloidjától a curarintól.

A protocurarin hatásáról.

A bögrébe sűrített curarenek egyedüli hatékony alkotó része tanulmányozva eddigelé csupán csak annyiban volt, hogy BOEHM tanár meghatározta halálos adagját nyúlaknál. E vizsgálatait főképpen azon célból végezte, hogy abbéli gyanúja igazolására, miszerint e test nem azonos a curarinnal, egygyel több adatot nyerjen.

A curare e fajának kereskedelmi forgalma a legkisebb, úgy, hogy BOEHM tanár alig egy pár darabot szerezhetett össze s az abból tisztán előállított protocurarin nem volt elegendő (nem akarván az összes anyagot fölhasználni) arra, hogy részletes vegyelemzést ismételtén végezhesen rajta. De, ha vegyi vizsgálatai által egész biztosan nem is határozhatta meg összetételét, (a mit egyszer keresztül vitt vegyelemzése szerint $C_{19} H_{25} NO_2$ -nek talált), annak halálos adagja kereséskor azt tapasztalta, hogy jóval mérgeesebb hatású a curarinnal és így semmi szín alatt nem tartja azonosnak azzal.

Az én végeztem kísérleteket a protocurarinnak olyan oldatával hajtottam végre, a melynek minden kcm.-jében 0.1 mg. protocurarin foglaltatott.

Ez oldatból először a TILLIE-féle normás curarin adagnak megfelelő mennyiséget fecskendeztem a hasi nyiroktömlőbe, a mire 10 percz múlva teljes bénulás következett be, s az állat 17 óra múlva el is halt.

Az adag folytonos kevesbítése mellett 0.00000013 gm. 1 gm. testsúlyra adagnál jutottam el azon hatáshoz, a mely még minden esetben előidézi a béka teljes mozdulatlanságát, ennél kisebb adagok a kísérletek felerészében a reflexek némi nyomait fönhagyják.

Így tehát a *protocurarin teljesen bénító adagját 0.00013 mg.-ban 1 gm. testsúlyra* határozhattam meg.

E mennyiség a befecskendezés után 15 percz múlva szünteti meg az akaratlagos mozgásokat, a reflexek teljes kimaradását pedig 45 percz múlva idézi elő.

A légzés vagy a reflexekkel egy időben, vagy legtöbbször még korábban kimarad. A bénulás bekövetkeztét nem előzi meg semmi izgatottsági állapot. A szív működése kiscokú bántalmazottságot mutat, úgy, hogy már 5—10 perczel a befecskendezés után

az összehúzóadások száma 15—16%-kal kevesbedik, az összehúzóadások lefolyása azonban nem tér el a rendestől.

A bénulás tartama hosszú, az állatok a befecskendezés után 24 óra múlva a legtöbbször még teljesen mozdulatlanok. A reflex mozgások visszatérése rana temporariánál 30—36 óra múlva a befecskendezés után, esculentánál 42—48 óra múlva következik be.

Az állat teljes fölépülésére legalább 50—60 órára van szükség. Az elmondottak igazolására szolgáljon a következő állatkísérlet:

52 gm. súlyú rana esculenta hasi nyiroktömlőjébe 0.0067 mg. protocurarint fecskendezek. A szívverés száma befecskendezés előtt 66, percenként.

A befecskendezés ideje 1898. július 27. 10 óra 15 p. délelőtt.

10 ó. 20 p. Az állat a szokottnál nyugodtabb, keveset mozog.

10 ó. 22 p. Hátáról csak két-három eredménytelen kísérlet után tud visszafordulni. Szívverés 64.

10 ó. 25 p. Hátán megmarad. Szívverés 64.

10 ó. 27 p. A hátsó lábak mozgásában kifejezett bénulási tünetek, a kinyújtott láb visszavonása remegve és szakadozva történik. Szívverés 61, percenként.

10 ó. 30 p. Kihúzott hátsó lábait nem vonja vissza. Az akaratlagos mozgások kimaradnak.

10 ó. 35 p. Légzés csak időnkint látható, vagy reflexképpen váltható ki.

10 ó. 40 p. A reflexek gyengék. Szívverés 58.

10 ó. 45 p. Reflexek csak durva ingerlésre jelentkeznek, gyengék. Szívverés 57, percenként.

10 ó. 50 p. Teljes bénulás. Szívverés 55.

D. u. 3 ó. Teljes bénulat. Szívverés 54.

6 ó. Dtto.

Július 28-án d. e. 9 ó. Teljes bénulás. Szívverés 53 p.-kint.

12 ó. Teljes bénulat. Szívverés 54.

D. u. 3 ó. A bénulat tart. Szívverés 54.

6 ó. A szívverések száma, mint előbb. A reflexmozgásoknak némi nyomai.

Július 29-én d. e. 9 ó. Légzés visszatért, reflexek kiválthatók. Az állat megfogáskor vizeletet ürít, hátán azonban még megtartható. Szívverés 56, percenként.

12 ó. Hátán megmarad.

D. u. 3 ó. Az akaratlagos mozgások visszatérőben vannak, hátáról megkísértil visszafordulni, kihúzott lábait visszavonja.

30-án d. e. 9 óra. Az állat teljesen gyógyult. Szívverés 58, percenként.

A mint a mellékelt kísérleti jegyzőkönyvből láthatjuk, a szívösszehúzódások száma a befecskendezéstől kezdődőleg folyton csökken a kísérlet egész tartama alatt, sőt az állat teljes fölépülése után sem tér vissza az eredeti szám. Szabadon fekvő szíven vizsgálva, sem az összehúzódások módjában, sem a telődésben nem találunk semmi rendellenest.

Összehasonlítva e hatást a tiszta curarinnak a szívre gyakorolt befolyásával, azt majdnem teljesen azonosnak kapjuk, a mennyiben a tiszta curarin is a teljes bénulás szakában 10—15%-nyi kevesbedését okozza a szívverések számának a nélkül, hogy ezen kívül valami észrevehető rendellenességet eredményezne a szív működés lefolyásában.

A 0.00013 mg. 1 gm. testsúlyra protocurarin adag befecskendezését követő teljes bénulás beállta után leölt állat idegizomkészítményét idege felől ízgatva, izomösszehúzódás nem keletkezik, míg ha az ingert egyenesen az izomra vezetjük, azt normalis ingerlékenységűnek találjuk, s a teljes kifáradási görbesor rángási száma nem tér el egy ép izom által írottól.

Az en masse körülkötéssel a keringésből kizárt hátsó lábak mozgékonyága épp úgy megmarad, mint curarin befecskendezése után. E kísérleti berendezés mellett a méreghatásnak kitett részek érzékenysége épp úgy demonstrálható, mint curarin hatásnál. A kísérleti állatoknak majdnem felerésze a méreghatás 2—4-ik napjain elhal a nélkül, hogy a javulás, a hatás alól való föloldódás megkezdődnék.

A protocurarin hatását tehát az erősebb hatékonyságon, a bénuláshosszabb tartamán és az állatnak a bénulást követő gyakori elhalásán kívül a curarinéval hasonlóknak találtam.

E különbségek azonban bőven elegendők arra, hogy kétségtelenül igazolják azt, hogy a curarin és protocurarin két különböző vegyi összetételű test.

A protocurarint, normás adagjából következtetve, a mint azt

a közöltém kísérletben láthatjuk, legalább kétszer oly erős hatásúnak kell tekintenünk, mint a curarint. Azon körülmény, hogy ilyen parányi protocurarinnal mérgezett békának a hatás alúl való föl-szabadulása jóval későbbre, kétannyi idő múlva következik be, mint curarinnál; szintén a két test különböző voltát bizonyítja.

E hosszas hatás úgy értelmezendő, hogy a protocurarin az idegvégék protoplasmájával szorosabb, állandóbb vegyületet alkot, mint a curarin, mert hiszen a vér méregconcentratioja ennél is olyan korán megfogyhat, mint curarinmérgezés után, mivel a vérkeringési szervek, a kiválasztás, mindkét anyag által csak egyformán van bántalmazva. De a protocurarinnak a protoplasmával képzett állandó természetű vegyülete miatt hiába csökken meg a vér méregtartalma, az elbomlás, a protocurarinnak a vérbe való visszajutása és onnan kiürülése csak igen nehezen történhetik meg. Talán a protocurarinnak e makacs kötődése okozza a kísérleti állatok nagy részének az elhalását is. Azon állatoknál, a melyek a protocurarin mérgezést nem épülik ki, a vizelet elválasztása szünetel és a méregbefecskendést követő 2—3-ik nap sem lehet vizeletet kisajtolni a húgyhólyagból, míg más fölépülő állatnál már 24 órai méreghatás után a hólyag erősen telve van.

*

Az elmondottak kellőképpen igazolják azon korábbi állításomat, hogy a curare hatására vonatkozó vizsgálódások, nem juthattak volna soha egységes megállapodásra, ha a curareban levő hatékony részeket egymástól elkülönítve elő nem állítják.

Összegezem pár sorban a curare alkaloidák hatását minőségben és mennyiségben, hogy jobban kidomborodjék az a sok egymástól elütő, részben egymást elleplező hatás, melyet a különböző curare alkaloidák előidéznek.

A *curarin* a mozgató idegvégeket bénítja, a szívverések számát 10—15^o/_o-kal kevesbíti.

A *tubocurarin* eleinte a reflexingerlékenységet fokozza, később a mozgató idegvégződéseket bénítja, végre az agyat és gerinczagyat hűdíti. A szívet a központi idegrendszer depressiója arányában mind jobban és jobban bántalmazza.

A *curin* főképpen izomméreg, az izomzat tonusát eleinte fokozza, később megszűnteti. A szívre is eleinte veratrin módjára hat s csak

később okozza annak diastolés megállását. A mozgató idegvégeket csak bántalmazza, de teljesen nem bénítja. A központra nem hat.

A *methylcurin* a központra depressios hatású. Az idegvégződéseket bénítja. Izomhatása nincsen. A szívet bántalmazza, de nem bénítja. Általában közel áll a tubocurarinhoz, hatás tekintetében.

A *protocurarin* curarin módjára hűdíti az idegvégződéseket, de hatása erősebb és tartósabb. A mérgezett állatok egy jó része elhal. A szívet csak annyira bántalmazza, mint a curarin.

Az idegvégekre gyakorolt bénító hatás szempontjából köztük a következő hatékonysági arány áll fenn:

Legerősebb idegvégéhatású a *protocurarin* s ha ennek hatását 1-nek vesszük, akkor

a *curarinból* 2 adag,

a *tubocurarinból* 50 adag,

a *methylcurinchloridból* 88 adag,

a *methylcurinjodidból* 96 adag szükséges a teljes peripheriás

bénításra.

A *curinnal* végre még 1080 adaggal sem vagyunk képesek bénítani az idegvégeket s ez adagot tovább nem növelhetjük, mive szívmegeállást eredményez. Idegvégéhatása azonban kétségtelenül van, máskülönben methylizálás által nem volna fokozható.

1. ábra.

Rana temporaria gastrocnemiusának kifáradási rángásgörbéje 11 órás curarinhatás után idege felől izgatva.



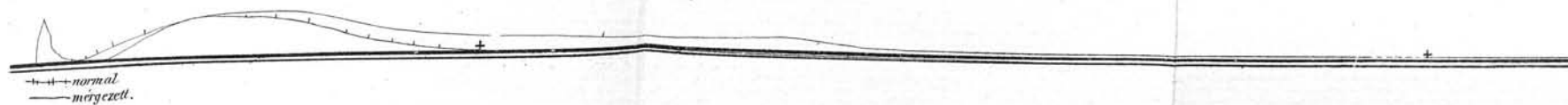
2. ábra.

Rana esculenta gastrocnemiusának kifáradási rángásgörbéje direct izgatva, 30'nyi curinhatás után.



3. ábra.

A. pontozott vonal a normal izom görbe, az ép vonal 15'nyi curin hatásnak kitett izom rángás görbéje.



4. ábra.

A pontozott a normal izom görbe, az ép vonal 40'nyi curinhatásnak kitett izom rángásgörbéje.

