



# REVUE

## ÜBER DEN INHALT DES „ÉRTESÍTŐ“.

SITZUNGSBERICHTE DER MEDICINISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN  
SECTION DES SIEBENBÜRGISCHEN MUSEUMVEREINS.

### I. ÄRZTLICHE ABTHEILUNG.

XX. Band.

1898.

III. Heft.

## Ueber die Wirkung der Alkaloide der verschiedenen Curarearten.

(Mittheilung aus dem pharmakologischen Institut in Leipzig).\*

Vom Assistenten DR. SIGMUND JAKABHÁZY.

Kaum eine Frage der Toxikologie dürfte so eingehend studiert sein, wie jene über das Curare; und obgleich sich eine grosse Anzahl der hervorragenden Forscher mit derselben befassten, kann dieselbe doch nicht als nach jeder Richtung hin erschöpft und klargestellt gelten. Die von den einzelnen Beobachtern beschriebenen und von einander stark abweichenden Resultate, die nicht nur allein quantitativer Natur waren, sondern häufig einen ganz differenten physiologischen Charakter zeigten, dürften kaum auf die schwere Ausführbarkeit ähnlicher Untersuchungen, sondern sicherlich darauf zurückgeführt werden, dass es nicht bald ein zweites derartiges Gift gibt, das in so verschiedenen Abarten, und in chemischer und physikalischer Beziehung derartig von ein ander verschiedenen Varianten in den Handel gelangt, als eben das Curare.

Es ist eine bekannte Thatsache, dass das Curare keinen einheitlichen chemischen Körper vorstellt, der falls er rein dargestellt wird, stets die gleiche Zusammensetzung zeigt, sondern dass es ein compliciertes Pflanzenextract ist, dessen Herstellung, Einschaffungsort,

\* Nachdem diese Arbeit vollinhaltlich im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie in deutscher Sprache erscheinen wird, soll hier dieselbe nur kurz und auszugsweise mitgetheilt werden.

Ursprung und verlässliche Bezugsquelle lange Zeit hindurch vollkommen im Dunklen war, und dass auch heute noch viele Fragen unbeantwortet bleiben müssen, die sich auf den Ursprung des Curare und auf die Art der Herstellung desselben beziehen.

Es wäre schwierig, selbst nur die hervorragenderen Untersucher aufzuzählen, die sich mit der Wirkung des Curare befassten. Das kann jedoch anstandslos behauptet werden, dass unter den neueren Forschern Prof. BOEHM der vornehmste Platz gebührt, der die Abweichungen der verschiedenen Curarearten untereinander untersuchend, uns den genauen Unterschied zwischen denselben lehrt. Durch Herstellung der wirksamen Bestandtheile — der Alkaloide — der verschiedenen Curarearten nimmt er seine Experimente mit einer einheitlichen Substanz vor, stellt den Unterschied in der Wirkungsweise der einzelnen Arten klar und fixiert deren Brauchbarkeit und den Wirkungsgrad der Alkaloide.

Einen ergänzenden Theil der Untersuchungen Prof. BOEHM's bildet die Arbeit TILLIE's<sup>1</sup> dem in der Feststellung der Wirkung des reinen Curarin eine nennenswerthe Rolle zuerkannt werden muss.

Die pharmakognostischen Lehrbücher bieten nur lückenhafte Daten über den Ursprung des Curare und über den Unterschied zwischen den Abarten desselben, während sie über seine wirksamen Bestandtheile theils kurz, theils fälschlich berichten.

BOEHM der sämmtliche Literaturangaben über die Curareabarten nachforschte, nimmt mit HUMBOLDT, SCHOMBURGK und PLANCHON, nach der geographischen Lage und den Strychnosarten viererlei Curare an:

1. Das Curare aus der oberen Amazon-Gegend, das von der Strychnos castalnea Wedd herrührt.
2. Das Orinoco Curare, aus der Strychnos gubleri G. PLANCHON und der Strychnos toxifera BENTH.
3. Das französische Guiana Curare, das aus der Strychnos crevauxii G. PLANCHON gewonnen wird und schliesslich
4. das englische Guiana Curare, das aus der Rinde der Strychnos toxifera BENTH herkommt.

<sup>1</sup> Ueber die Wirkung des Curare und seiner Alkaloide. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1890. Band XXVII.

Diese Eintheilung der Curareabarten hat jedoch eine beiweitem geringere Bedeutung, als die Bezeichnung, welche die verschiedenen Curarearten nach jenen Behältern erhielten, in welchen die Darsteller des Curare, — die verschiedenen Indianer-Stämme — dieses in Handel brachten. Mit Rücksicht auf letzteren Umstand kamen in den letzten 10 Jahren auf dem europäischen Platze folgende 3 Curarearten in Umlauf.

1. *Das Tubocurare* in durchschnittlich 25 cm. langen 4—4·5 cm. Lichtung haltenden Bambusröhren. Das Tubocurare enthält 13—15% *Curin*, 9—12% *Tubocurarin*, und eine grosse Anzahl von Krystallformen, zumeist Quercit-Krystalle, die so gross sind, dass sie auch mit freiem Auge gut gesehen werden können. BOEHM sah ein Krystall von 2 cm. Länge 0·5 cm. Breite. Das Curin ( $C_{18}H_{19}NO_3$ ) ist nach den Untersuchungen TILLIE's auf die Muskelendigungen der motorischen Nerven, sowohl der Warm — als Kaltblüter ohne Einfluss. Das Tubocurarin ( $C_{19}H_{21}NO_4$ ) stimmt in seiner Wirkung theilweise mit jener des aus dem Calebassen Curare hergestellten Curarin überein, doch erfolgt der Tod bei lethaler Dose des ersteren später.

2. *Das Calebassen Curare*. Dieses kommt in einer heberförmigen Kürbissehale eingedichtet in Handel. Die verjüngte Oeffnung des Hebers ist durch zusammengerollte Palmenblätter, oder durch einen weichen Holzpfropfen geschlossen. Die ganze Substanz des Calebassen Curare ist homogen, sehr hart, dunkelbraun und von bitterem Geschmack.

Die wirksame Substanz des Calebassen Curare ist das *Curarin* ( $C_{19}H_{26}N_2O$ ), welches theils als Chlorid, theils als bernsteinsaures Salz im Curare enthalten ist. Unter der Bezeichnung Curarin ist stets das aus dem Calebassen-Curare gewonnene Alkaloid zu verstehen. Die allgemein bekannte Curare-Wirkung wird durch dieses hervorgeufen und bei den pharmakologischen und physiologischen Untersuchungen bedürfen wir der Wirkung dieses Alkaloides. Im Calebassen-Curare ist noch eine zweite Substanz in sehr geringer Menge enthalten, deren Wirkung jener des Curins ähnlich ist.

3. *Das Topfeurare*. In dem kleinen, nicht gebrannten unglasirten, graufärbigen Thontöpfchen sind ca. 25 grm. Curare enthalten. Als wirksamen Bestandtheil des Topfeurare finden wir das *Protocurin*, das *Protocuridin* und das *Protocurarin*.

Das Protocurin ( $C_{20} H_{23} NO_3$ ) wirkt auf das Herz nicht, ebensowenig auf die Reflexerregbarkeit, sondern verursacht nur eine schwache Curarewirkung; von demselben bedarf es 7 mgrm zur Hervorrufung einer vollständigen Lähmung eines Frosches.

Das Protocuridin ( $C_{19} H_{21} NO_3$ ) ist ein vollkommen unschädlicher Körper.

Das Protocurarin ( $C_{19} H_{25} NO_2$ ) entfaltet eine bedeutend stärkere Wirkung und ist eine bei weitem giftigere Substanz als das Curarin. Nach den Untersuchungen BOEHM's, erfolgt bei dem Kaninchen nach 0.34 mgrm Curarin auf 1 Kilo Körpergewicht gerechnet der Tod, während 0.24 mgrm. des Protocurarin schon den Tod zufolge hat.

Wie bekannt, konnte, solange Prof. BOEHM das reine Curarin nicht dargestellt hatte, die Dosis des Curare in Zahlwerten nicht angegeben werden, sondern es musste die Stärke und Wirksamkeit jeder einzelnen Curarelösung von Fall- zu Fall bestimmt werden. Mit Berücksichtigung der Unterschiede der wirksamen Bestandtheile in den einzelnen Curarearten, kann es kaum Wunder nehmen, dass die über die Wirksamkeit desselben bekannt gewordenen Untersuchungen sich derart widersprechende waren. Und wie es unmöglich war bisher bezüglich der Wirkung des Curare zu einer Uebereinstimmung zu gelangen, so wäre das auch in der Zukunft unmöglich geblieben insolange die Untersucher ihre Versuche mit von einander verschiedenen Substanzen durchgeführt hätten.

Im pharmakologischen Institute wurde mir von Prof. BOEHM als Aufgabe überwiesen, einerseits die zeitliche Vertheilung der Curarinwirkung zu studieren, mit Rücksicht auf den Eintritt der Lähmungen und den Eintritt der Besserung. Ferners sollte ich den Einfluss der Curarinwirkung bei verschiedenen Amphibien untersuchen: anderseits aber die Wirkung verschiedener von Prof. BOEHM dargestellten überhaupt noch unbekannter, oder nur unzureichend untersuchter Alkaloide der Curarearten feststellen.

Die Durchführung meiner Experimente, betreffend den ersten Theil der mir gestellten Aufgabe, musste eine derartige sein, dass ich dass vergiftete Thier in den verschiedenen Stadien der Curarinwirkung tödtete, damit die weitere Giftaufnahme von Seite des Blutes unmöglich gemacht werde und dann beobachtete ich an dem

lospraeparirten Gastrocnemius desselben auf myographischem Wege die durch Reizung des Nerven hervorgerufenen eventuellen Veränderungen.

Durch diesen Vorgang sind wir in die Lage versetzt, die Lähmung der Nervenendigungen von Schritt zu Schritt zu verfolgen und jenen Zeitpunkt der auf den Nerven ausgeübten Wirkung durchzuprüfen, wo dieser von der geringsten Alteration beginnend bis zur vollkommenen Lähmung stufenweise durch das Curarin beeinflusst wird.

Zur Prüfung des gradweisen Eintrittes der peripheren Lähmung, wurden in jedem einzelnen Falle, die zuerst von BOEHM angewandte Ermüdungsreihe aufgenommen. Zur Reizung meiner Nervenmuskelpraeparate verwendete ich stets bei Schluss des Stromes, jenen Schlag des Stromes, den ich in einem Zwischenraume von 2 zu 2 Secunden durch den Nerv hindurchleitete. Meine Versuche wurden parallel an *Rana temporaria* und *Rana esculenta* durchgeführt, um den Unterschied in der Zeit feststellen zu können, der sich in der Wirkung des Curarins bei diesen beiden Froscharten eventuell zeigt. Die Zuckungskurven wurden an dem von Prof. BOEHM zusammengestellten Myographion-Tisch aufgenommen.

Es folgt nun die genaue Beschreibung und detaillirte Darstellung der Versuche mit Curarin und die Ergebnisse der Versuche an *Rana temporaria*, *esculenta*, *Salamandra maculata* und *Triton cristatus*, bezüglich derer auf das Original verwiesen werden muss.

Der zweite Theil der Arbeit berichtet über die Untersuchungen der Wirkung des Tubocurarin, des Curin (Tubocurin), des Methylcurin, des Methylcurinchlorid, des Methylcurinjodid und des Protocurarin.

Die gesammte Literatur des *Tubocurarin* besteht einzig aus jenen Versuchen, welche Prof. BOEHM behufs Bestimmung des Grades seiner Wirksamkeit durchführte. Diese Versuche beziehen sich nur auf Warmblüter und führten zu dem Resultate, dass der Anwendung desselben, ausser der Curarinwirkung, auch eine arge Schädigung der Circulationsorgane folgt. Der Tod erfolgt häufig in Folge Aufhebung des Gefäss-Tonus selbst in solchen Fällen, wo die verabreichte Dosis noch keinerlei peripheren Lähmungen verursacht. Nachdem die verschiedensten Experimente mit dem Curare zumeist

an Fröschen vorgenommen werden und da die Wirkung des Tubocurarin an Kaltblütern noch nicht studiert ist, wurde die Wirkung des Alkaloides nach dieser Richtung hin von mir untersucht, die u. A. zu dem Ergebnisse führte, dass von dem Tubocurarin 0.007 mgrm. auf 1 Kilo Körpergewicht genommen jene Dosis ist, die eine vollkommene Aufhebung der Reflexe bei dem Thiere zur Folge hat und dass bei Anwendung des Tubocurarin sowohl centrale als periphere Lähmung erfolgt. Ueber die Wirkung des in dem *Tubocurare* in grosser Menge (12—15%) enthaltenem *Curin*, bietet nur die im Jahre 1890 unter dem Titel: „Einige Notizen über die Wirkungen des Curins“ erschienene Arbeit TILLIE's einige Anhaltspunkte.<sup>1</sup> TILLIE fand bei seinen Versuchen selbst bei nach Centigramms zählenden Einspritzungen des Curin keinerlei Wirkung auf die peripheren Nervenendigungen und konnte nur einen Einfluss auf das Herz finden, weshalb er das Curin unter die Herzgifte rechnet. Nach mündlicher Mittheilung Prof. BOEHM's sind selbst grosse Dosen des Curin ohne Einfluss auf Säugethiere und entstehen Störungen von Seite des Herzes nur nach Einspritzung desselben in Venen. Die von mir durchgeführten eingehenden Versuche bestätigten in erster Reihe das Curin als Herzgift, weiters fand ich aber noch eine wichtige Erscheinung als Wirkung desselben, falls es in genügender Menge angewendet wurde, die in Hervorrufen von Lähmungserscheinungen besteht.

*Wirkung des Methylcurin.* Schon BOEHM machte bei seinen Versuchen die Erfahrung, dass der vom Curin auf die Nervenendigungen ausgeübte Einfluss durch Methylsieren gesteigert werden kann und berichtet in seiner Publication: „Ueber einige Curare-rinden“, dass er durch Methylsieren einer aus der Rinde der *Strychnos toxifera* hergestellten, der Curin ähnlichen Substanz die lähmende Wirkung derselben um das 266 fache steigern konnte. Diese seine Erfahrung bewog mich, die Wirkung des aus dem reinen, krystallisierten Curin dargestellten Methylcurin genauer zu untersuchen. Wenn wir das Curin, diese tertiäre Basis, fein gepulvert mit Methylalkohol befeuchten und mit einer entsprechenden Menge

<sup>1</sup> Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1890. Band XXVII.

von Methyljodid zwei Stunden hindurch auf 100° C. erhitzen und das Product der entstehenden Reaction in siedendem Methylalkohol auflösen, krystallisiert aus diesem das *Curin-Methyljodid* ( $C_{18} H_{19} NO_3 CH_3 J$ .) heraus. Bringen wir weiters das Curin-Methyljodid mit Chlorsilber zusammen, so entsteht *Curin-Methylchlorid*, welches aus siedendem Methylalkohol in farblosen, rhombischen Krystallen herauskrystallisiert. Das Methylcurin steht nach den Untersuchungen BOEHM's in chemischer Beziehung dem Tubocurarin sehr nahe, so zwar dass es als künstlich dargestelltes Tubocurarin gelten kann.

Die Untersuchung der Wirkung dieser Substanz, begann ich mit dem Methylcurinjodid derart dass ich eine Lösung herstellte, in welcher in jedem Kubikeentimeter 1 mgrm. Methylcurinjodid enthalten war. Zur Feststellung der wirksamen Dosis nahm ich als Ausgangspunkt, die normale Curarindosis an, d. i. 0·00000028 mgrm. auf 1 gm. Körpergewicht, und als diese vollkommen wirkungslos blieb, gieng ich gradweise zu stärkeren über. Nach der 7—20 fachen Dose konnte ich nur eine Verminderung in der Zahl der Pulsschläge feststellen, sowie eine auffallende Ruhe des Thieres. Auf ganz gleiche Art wurden dann die Untersuchungen mit den Curin-Methylchlorid vorgenommen.

Ein Vergleich der Wirksamkeit dieser beiden Substanzen lässt die beiden wie es übrigens vorauszusetzen war als gleich erscheinen und nur in dem Grade der Wirksamkeit besteht ein gewisser Unterschied. Das Curin-Methylchlorid wirkt nämlich etwas stärker, so dass während es von diesem zur vollkommnen Lähmung des Frosches 0·012 mgrm. auf 1 gm. Körpergewicht gerechnet bedarf (was einer 44 fachen Normal-Curin-Dosis entspricht), vom Methylcurinjodid 0·0135 mgrm. auf 1 gm. Körpergewicht nöthig ist um die Reflexe vollkommen aufz. ueben (was einer 48 fachen Normal-Curin-Dosis gleichwerthig ist).

Der Grund des Unterschiedes in der quantitativen Wirkung der beiden Substanzen liegt in dem Unterschiede der Atomgewichte des Jod und des Chlor, in dem Sinne, dass wir mit dem Curinmethylchlorid (wegen des 35·5 betragenden Atomgewichtes des Chlor) mehr Methylcurin einverleiben, als mit dem Curinmethyljodid, (wo das Jod mit seinem Atomgewicht von 126·5, mehr einnimmt).

Durch das Methylieren wird also der Einfluss des Curins auf die Nervenendigungen derart gesteigert, dass nach einer so geringen Gabe des Methyleurin die motorischen Nervenendigungen gelähmt werden, in welcher Gabe die Muskelwirkung des Curins sich noch nicht zeigt, da schon bedeutend früher der Stillstand des Herzes erfolgt. Der Einfluss des Methyleurin auf das Herz kann jedoch unter keiner Bedingung mit der Wirkung des Curins auf dieses Organ identificiert werden, schon deshalb nicht, da vom reinen Curin eine solche Dosis auf das Herz vollkommen wirkungslos bleibt, welche nach Einspritzung des Methyleurin die Zahl der Contractionen des Herzes bedeutend verringert; so dass in diesem Falle die Beeinflussung des Herzes mehr als eine Theilerscheinung der Lähmung des Centralnervensystems angesehen werden muss, gleichwie beim Tubocurarin; durch das Methylieren gestaltet sich demnach die Wirkung des Curarin auch in dieser Hinsicht der Wirkung des Tubocurarin ähnlich, doch erreicht der Grad der Wirksamkeit dieses nicht.

*Die Wirkung des Protocurarin.* Der einzige wirksame Bestandtheil des Topfcurare, wurde bis jetzt nur insoferne untersucht, als BOEHM die lethale Dosis desselben beim Kaninchen bestimmte. Diese Untersuchungen führte er nur deshalb aus, damit er zur Stütze seines Verdachtes, dass diese Substanz mit dem Curarin nicht identisch ist, einen weiteren Anhaltspunkt gewinne. Der Umsatz im Handel dieser Curareart ist der geringste, so dass BOEHM kaum ein Paar Stücke desselben einschaffen konnte und war das aus demselben rein hergestellte Protocurarin nicht hinreichend, um mit demselben wiederholte chemische Analysen vornehmen zu können. Konnte er aber auch durch seine chemischen Analysen die Zusammensetzung desselben nicht genau feststellen (nach einer Analyse fand er dasselbe als aus  $C_{19}H_{25}NO_2$  bestehend), so fand er beim Forschen nach der lethalen Dosis desselben, dass es bedeutend giftiger wirkt als das Curarin und eben deshalb hält er es durchaus nicht für identisch mit diesem. Meine Versuche nahm ich mit einer Lösung vor, in der in jedem Kubikcentimeter 0.1 mgrm. Protocurarin enthalten war. Von dieser Lösung injicirte ich zuerst eine der TILLE'schen Normal-Curarin-Dosis gleiche Quantität in die Lymphbahnen des Unterleibes des Thieres, worauf nach 10 Minuten vollständige Lähmung eintrat und das Thier nach 17 Stunden zu Grunde gieng.

Durch fortwährende Verminderung des Quantums, kam ich schliesslich zur Dosis von 0.00000013 grm. auf 1 grm. Körpergewicht, die noch in jedem einzelnen Falle eine vollständige Unbeweglichkeit des Frosches hervorruft, während kleinere Dosen bei der Hälfte der Versuche, noch Spuren des Reflexes bestehen lassen. *So wurde demnach die vollkommen lähmende Wirkung des Protocurarin mit 0.00013 mgr. auf 1 grm., Körpergewicht bestimmt.*

Dieses Quantum hebt 15 Minuten nach der Injection die willkürlichen Bewegungen auf, das vollkommene Ausbleiben der Reflexe erfolgt nach 45 Minuten. Die Athmung sistirt entweder gleichzeitig mit dem Ausbleiben der Reflexe, in den meisten Fällen jedoch bleibt sie noch früher aus. Dem Eintritte der vollkommenen Lähmung gehen keinerlei Reizungserscheinungen voraus.

Durch die vorstehenden Untersuchungen wird meine Behauptung, dass die auf die Wirkung des Curare bezüglichen Untersuchungen nie zu einem einheitlichen Resultate hätten führen können, falls die im Curare enthaltenen wirksamen Bestandtheile nicht von einander isoliert dargestellt worden wären vollkommen gerechtfertigt.

Kurz zusammengefasst kann von der quantitativen und qualitativen Wirkung der im Curare enthaltenen Alkaloide folgendes gesagt werden:

Das *Curarin* lähmt die motorischen Nervenendigungen und setzt die Zahl der Herzschläge um 10—15% herunter.

Das *Tubocurarin* steigert zuerst die Reflexerregbarkeit, später lähmt es die motorischen Nervenendigungen, um schliesslich auch das Gehirn und das Rückenmark zu lähmen. Im Verhältnisse zur Depression des Centralnervensystemes ist es auch von Einfluss auf das Herz.

Das *Curin* ist hauptsächlich ein Muskelgift, zuerst steigert es den Tonus, später hebt es ihn auf. Auch auf das Herz wirkt es Anfangs nach Art des Veratrin und nur später veranlasst es den diastolischen Stillstand desselben. Die motorischen Nervenendigungen greift es auch an, ohne dieselben vollkommen zu lähmen. Auf das Centrum wirkt es nicht.

Das *Methylcurin* wirkt auf das Centrum depressorisch und lähmt die Nervenendigungen. Muskelwirkung besitzt es nicht. Das Herz greift es an, lähmt es jedoch nicht. Es steht im Allgemeinen seiner Wirkung nach, dem Tubocurarin nahe.



Des *Protocurarin* lähmt nach Art des Curarin die Nervenendigungen, doch ist seine Wirkung eine stärkere und anhaltendere. Ein grosser Theil der vergifteten Thiere geht zu Grunde. Das Herz greift es ebenso an wie das Curarin.

Vom Gesichtspunkte der lähmenden Wirkung, die diese Alcaloide auf die Nervenendigungen ausüben, besteht zwischen ihnen das folgende Verhältniss:

Den bedeutendsten Einfluss auf die Nervenendigungen besitzt das *Protocurarin*, und wenn dessen Wirksamkeit gleich 1 gesetzt wird, so bedarf es

vom *Curarin* 2 Dosen, vom *Tubocurarin* 50, von *Methylencurinchlorid* 88, von *Methylencurinjodid* 96 Dosen zur vollkommenen peripheren Lähmung.

Mit dem *Curin* schliesslich sind wir selbst mit 1080 Dosen nicht im Stande die Nervenendigungen zu lähmen, diese Dosis kann aber weiter nicht gesteigert werden, da sie dann den Stillstand des Herzes zufolge hat. Eine Wirksamkeit auf die Nervenendigungen kommt ihm jedoch zweifellos zu, sonst könnte seine Wirksamkeit durch Methylieren nicht noch gesteigert werden.

---