III.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Einige Beobachtungen über die Nervenendwirkung des Curarin.

Von

R. Boehm.

(Mit 4 Curven.)

Bei der näheren Betrachtung des Vorganges der Wirkung von Giften, welche scharf begrenzte Functionsgebiete alteriren, drängt sich uns immer wieder die Vorstellung auf, dass die elementaren Organe, an welche jene Functionen gebunden sind — das Protoplasma der verschiedenen Nervenzellen —, eine Art von Anziehung auf das Gift ausüben müssen, welches in der Regel in ausserordentlich geringer Concentration im Blute des lebenden Körpers kreist.

Die Natur dieser Anziehung ist uns dunkel. Am nächsten aber liegt der Vergleich mit der chemischen Anziehungskraft, und es ist wohl denkbar, dass das Protoplasma gewisser Zellen mit Alkaloiden zu einer Art chemischer Verbindung sich vereinigt. Wenn man sich vergegenwärtigt, dass in diesem Falle die Vereinigung in einem gewissen Verhältniss zur Masse des elementaren Organs erfolgen muss, so verliert sogleich die nach unseren Begriffen ausserordentliche Kleinheit der wirksamen Mengen starker Gifte ihr Wunderbares.

Wir begreifen ferner aus diesem Gesichtspunkte einigermassen, weshalb die Giftmengen, denen ein bestimmter Wirkungsgrad entspricht, zur Gesamtmasse des Körpers entweder proportional sind oder nicht. Von einem Stoffe wie z. B. vom Curarin, das auf die Nervenenden in den willkürlichen Muskeln wirkt, wird zur Entstehung eines bestimmten Wirkungsgrades um so mehr erforderlich sein, je mehr Muskelsubstanz vorhanden ist. Die Masse der letzteren steht annähernd im Verhältniss zum Körpergewicht — ebenso auch die Wirkung des Curarin.

Bei Stoffen hingegen, welche z. B. auf das Respirationscentrum in erster Linie wirken, wird bei der Kleinheit der Masse jenes Organs

eine solche Relation zur Gesamtkörpermasse sich um so mehr verwischen, je stärker die Giftwirkung ist (Aconitin, Protoveratrin u. A.).

Die Gifte werden bei der Resorption, sei es vom Magen, sei es vom Unterhautzellgewebe aus, allmählich ins Blut aufgenommen. Es wird also der Giftgehalt des Blutes von Null bis zu einem Maximum ansteigen. Die Reaction zwischen dem Zellprotoplasma und dem Gifte und damit die Wirkung des letzteren wird bei einem gewissen Minimalwerthe der Giftconcentration des Blutes beginnen und um so rascher zunehmen, je rascher die Concentration wächst. Es ist wahrscheinlich, dass es für die Aufnahme des Giftes in die dasselbe anziehenden Zellen eine Grenze — eine Art von Sättigungspunkt — giebt, wo also die Zelle auch dann nichts mehr von dem Gifte aufnimmt, wenn dasselbe noch in reichlicher Concentration im Blute vorhanden ist. Das Maximum der Wirkung ist erreicht.

Da der lebende Organismus mit den Organen der Ausscheidung ausgestattet ist, durch welche sich das Blut aller nicht zu seiner normalen Zusammensetzung gehörigen Stoffe entledigt, so wird der Verlauf einer Giftwirkung sehr bald auch durch die Ausscheidung des Giftes beeinflusst werden. Denn bei jedem Blutumlauf erhalten natürlich auch die ausscheidenden Organe Bruchtheile des im Blute enthaltenen Giftquantums, welche, zum Theil ohne überhaupt zur Wirkung gelangt zu sein, alsbald von dem Protoplasma der eliminirenden Zellen in Beschlag genommen werden. Die Giftconcentration des Blutes ist also in jedem Zeitelement abhängig von der Resorption, von der Elimination und von der Anziehung durch die Zellen des Wirkungsgebietes.

Die Wirkung des Giftes wird abnehmen und schwinden, sobald seine Verbindung mit dem Zellprotoplasma wieder gelöst wird. Auch dieser Vorgang ist zunächst ganz unbekannt. Da aber häufig die hier in Frage kommenden Gifte, z. B. Curarin, den Körper unverändert verlassen, und die Rückkehr normaler Functionen zeigt, dass auch die bei der Wirkung betheiligte Zelle nach Ablauf der Wirkung keine bleibende Veränderung erlitten hat, so ist vorläufig auch die Annahme plausibel, dass beim Schwinden der Wirkung die Verbindung von Zellprotoplasma und Gift wie bei einer Dissociation einfach gelöst wird. Es liegt ferner nahe, dass eine solche Dissociation erst stattfinden wird, wenn die Giftconcentration des Blutes durch Aufhören der Resorption und die beiden anderen oben genannten Factoren wieder bis zu einem gewissen Grade abgenommen hat. Natürlich ist dann infolge der durch die dissociirten Giftmengen von Neuem vermehrten Giftconcentration des Blutes von Neuem die Möglichkeit zur

Bindung des Giftes gegeben, und die Wirkung wird daher viel langsamer vollständig verschwinden, als sie zu Stande gekommen ist.

Mit dieser, in mancher Beziehung selbstverständlich erscheinenden Betrachtungsweise steht die Beobachtung im Einklange, dass der Verlauf vieler Giftwirkungen von Null rascher oder langsamer zu einem Maximum ansteigt und von diesem wieder zu Null abfällt. Bei der Wirkung des Curare auf den Nervenmuskelapparat ist das Maximum erreicht, wenn die Reizung des Nerven keine Reaction des Muskels mehr hervorzurufen vermag. Die Zustände, welche diesem Maximum der Wirkung vorausgehen und im Falle der Erholung auf dasselbe folgen, sind wiederholt von v. Bezold, Kühne, Steiner u. A. untersucht und zur Aufklärung des Wesens der Curarewirkung verwerthet worden.

Alle bisherigen Untersuchungen über Curare sind aber mit den verschiedenen Pfeilgiftsorten angestellt, deren wechselnde Wirksamkeit längst bekannt ist.

Durch meine chemischen Arbeiten, welche ich in Bälde ausführlich der Oeffentlichkeit übergeben zu können hoffe, hat sich unter Anderem herausgestellt, dass es nicht bloß quantitative Differenzen der Wirksamkeit sind, durch welche sich die verschiedenen Pfeilgifte unterscheiden, dass vielmehr die darin enthaltenen wirksamen Principien — die Curarine — auch in ihrer chemischen Zusammensetzung von einander abweichen.

Es kann sonach nicht befremden, wenn man in den Angaben der Autoren über die Curarewirkung mancherlei Widersprüche findet, und es ergibt sich die Nothwendigkeit, die neu gewonnenen reinen Stoffe auch in Bezug auf ihre Wirkungen genauer zu untersuchen.

Eines der von mir isolirten Curarealkaloide, dessen Darstellung ich schon früher¹⁾ beschrieben und welchem ich den Namen Curarin belassen habe, ist vor mehreren Jahren von J. Tillie²⁾ bezüglich seiner Wirkungen studirt worden. Auf die Einzelheiten der Nervenendwirkung war aber bei dieser Untersuchung nicht eingegangen worden.

Im Nachstehenden berichte ich über einige Beobachtungen, welche ich selbst im Laufe der letzten Jahre in dieser Richtung gemacht habe und bei welchen mich insbesondere die Frage interessirte, welcherlei Zustände dem Maximum der Wirkung vorausgehen.

Wiewohl meine Ergebnisse fragmentarische sind, so möchte ich sie doch nicht mehr länger zurückhalten, weil einzelne derselben den

1) Festschrift zu C. Ludwig's 70. Geburtstage 1886.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1890. Bd. XXVII.

Ausgangspunkt von Untersuchungen anderer Gifte von Seiten meiner Schüler abgegeben haben.

Im Allgemeinen ist vor auszuschicken, dass, wie vor auszusehen, die Wirkung des Curarins auf den Nervenmuskelapparat qualitativ keine Abweichung zeigt von dem, was in dieser Beziehung von den Autoren für das Curare festgestellt worden ist.

Da die hohe Wirksamkeit des Curarins die Application viel grösserer Giftdosen gestattete, als es bei den Curaresorten möglich ist, so war es von Interesse, zu ermitteln, ob nicht vielleicht bei der Steigerung der Dosis doch noch eine Beeinflussung des Muskels selbst constatirt werden könnte. Der Versuch zeigte, dass dies nicht der Fall ist. Auch nach Vergiftung eines Frosches mit 0,01 g Curarin, der 20 000 fachen derjenigen Menge, welche zur Lähmung der Nervenenden ausreichend ist, verhielten sich die Muskeln wie die eines unvergifteten Thieres. Es mag hinzugefügt werden, dass diese Curarinmenge, welche in 1 proc. Lösung in den Lymphsack injicirt worden war, nicht vollständig zur Resorption gelangte. Es fanden sich eine Stunde nach der Vergiftung bei der Präparation noch Reste der Lösung im Lymphsack vor. Der Resorption wird offenbar durch die allgemeine Gefässlähmung, welche grössere Curarindosen auch bei Fröschen bedingen und die zu einer stetigen Abnahme des Herzvolums führt (vgl. Tillie, l. c.), eine Grenze gesetzt.

Eine andere Beobachtung, die vielleicht der Erwähnung werth ist, betrifft die Reihenfolge, in welcher bei Kaninchen die verschiedenen Körpermuskeln gelähmt werden. Ich habe in dieser Beziehung infolge der für die Prüfung der Curarinpräparate erforderlichen Wirkungsproben die Erfahrungen von mehreren Hunderten von Versuchen. Sie zeigen, dass ausnahmslos die kurzen Körpermuskeln, die der Ohrmuskeln, der Zehen und des Nackens, dann erst die Extremitätenmuskeln und zuletzt das Zwerchfell gelähmt werden. Das erste sichere Anzeichen der beginnenden Wirkung ist bei Kaninchen das Herabsinken der Ohrmuskeln, die dann nicht mehr gehoben werden können, nicht weniger constant die Unfähigkeit des Thieres, die Zehen zu krümmen. Diese Lähmungserscheinungen sind stets vorhanden auch dann, wenn es sich nur um ganz schwache und vorübergehende Wirkungen handelt, bei denen eine allgemeine Paralyse überhaupt nicht zu Stande kommt. Von den Extremitäten erscheinen zuerst die vorderen und nach diesen erst die hinteren geschwächt und gelähmt. Doch ist hier der Zeitunterschied unerheblich, und es kann ein früheres Erlahmen der vorderen Gliedmaassen zum Theil auch darin seine Ursache haben, dass bei der gewöhnlichen Stellung des Thieres die

Muskeln der vorderen mehr als die der hinteren Extremitäten beansprucht werden.

Meine Beobachtungen hatten ferner das Verhalten des isolirten Nervmuskelpreparates gegen regelmässig wiederkehrende Reize kurz vor dem Eintritt der maximalen Nervenendwirkung zum Gegenstande.

Aehnliche Versuche wurden früher mit Curare von Steiner¹⁾ angestellt, welcher aber die Reize in längeren Zeitintervallen von Minuten einwirken liess und dabei eine stetige Abnahme der Zuckungshöhe des Muskels beobachtete. Die Versuche beziehen sich ferner nicht auf das isolirte Nervmuskelpreparat, sondern auf den ganzen lebenden Frosch. Die Beobachtung beginnt im Momente der Vergiftung und giebt hauptsächlich über die mit der Resorption des Giftes successive anwachsende Intensität der Vergiftung Aufschluss. Sie zeigt, wie der Autor selbst sagt, „dass sich mit der Dauer der Vergiftung zunehmende Hindernisse der Uebertragung des Reizes vom Nerv auf den Muskel entgegenstellen, dass dieselben aber nicht sprunghaft, sondern ganz allmählich, Schritt für Schritt eintreten“.

Meine eigene Versuchsanordnung war eine wesentlich andere und ging auf die Beantwortung der Frage aus, wie sich in einem bestimmten Stadium der Wirkung am ausgeschnittenen Gastrocnemiuspräparat, wo also die weitere Giffaufnahme aus dem Blute nicht mehr möglich war, der Effect von Reizen gestaltete, welche den Nerven in Intervallen von 2 Secunden in gleichbleibender Stärke zugeführt wurden. Die mit 0,005—0,01 mg Curarin subcutan vergifteten Frösche wurden 20 bis 40 Minuten nach der Vergiftung durch Decapitation getödtet und dann sofort das Nervmuskelpreparat hergestellt.

Es handelt sich unter diesen Bedingungen um Stadien der Wirkung, wo wie willkürlichen und Reflexbewegungen, wenn auch mehr oder weniger geschwächt, noch vorhanden sind und demnach von der indirecten Reizung noch ein Erfolg zu erwarten ist.

Bezüglich der Anordnung der Apparate kann auf den vorausgehenden Artikel verwiesen werden. Es wurde in der Regel mit Einzelschlägen (Schliessung) gereizt und die Serie begonnen, nachdem vorher die Reizstärke für die maximale Muskelverkürzung aufgesucht war. Das charakteristische Verhalten der noch schwach mit Curarin vergifteten Nervenenden besteht nun darin, dass bei gleichbleibender Reizstärke die Zuckungen einer Reihe um so rascher an Höhe bis Null abnehmen, je weiter die Vergiftung vorgeschritten ist. Die Abnahme erfolgt regelmässig, aber nicht genau geradlinig. Die Verbindungslinie der oberen Enden der einzelnen Hube stellt vielmehr anfangs gewöhnlich eine

1) Das amerikanische Pfeilgift Curare. Leipzig 1877. S. 10 ff.

schwach convexe, später schwach concave Curve dar, wie durch die nebenstehenden Facsimiles veranschaulicht wird. Sistirt man die Reizzufuhr in dem Momente, wenn die Verkürzung des Muskels eine

Fig. 1a.

Fig. 1b.

Fig. 2a.

Fig. 2b.

Fig. 1. Ermüdungsreihen *a—e*, von einem und demselben Präparat in Pausen von 10 Min. durch Reizung mit Einzelschlägen erhalten (Curarin).

Fig. 2a. Ermüdungsreihen eines für Einzelreize nahezu unerregbaren Präparates (Curarin).

Fig. 2b. *c—e* Ermüdungsreihen vom gleichen Präparate bei tetanisirender Reizung gezeichnet (Curarin).

minimale geworden ist, und gönnt dann dem Präparate eine Ruhepause von 10—15 Minuten, so erhält man beim Wiederbeginn der Reizung mit der vorigen Stromstärke von Neuem Zuckungsreihen, die aber bei jeder ferneren Wiederholung kürzer werden. Bald gelangt man so an den Punkt, wo auch nach längerer Pause Einzelschläge von beliebiger Stärke den Muskel vom Nerven aus nicht mehr zu erregen vermögen. Wohl aber sind dann noch weitere Zuckungsreihen zu gewinnen, wenn man nun sehr kurz ($\frac{1}{4}$ Secunde) dauernde tetanisirende Ströme durch den Nerven schiekt. Hier wiederholt sich im Ganzen dasselbe, was bei Reizung mit Einzelschlägen zu Tage trat. Nur sind die Hube anfangs bedeutend höher, und die Curve der Abnahme der Hubhöhen ist anfangs nach aussen convex, später concav. Hat ein Präparat noch 3—4 solcher Serien geliefert, so ist es endlich vom Nerven aus auch gegen die stärksten tetanisirenden Reize unempfindlich und bleibt so.

Das Interesse, welches die mitgetheilten Beobachtungen darbieten, liegt meines Erachtens hauptsächlich darin, dass sie für den nervösen Apparat im Muskel genau die gleiche Eigenschaft der Ermüdbarkeit und Erholungsfähigkeit demonstrieren, wie sie dem Muskel eigenthümlich ist, dass sie ferner zeigen, dass der Verlauf der Nervenermüdung im Wesentlichen der gleiche ist wie der der Muskelermüdung. Dass es sich nicht etwa um eine Ermüdung und Erholung des Muskels selbst handeln kann, ergiebt sich daraus, dass das für Nervenreizung total erschöpfte Präparat bei directer Reizung eine intacte Reizbarkeit und Leistungsfähigkeit des Muskels zeigt. Am unvergifteten Thiere ist der Muskel leichter ermüdbar, als der Nervenapparat. Die Nervenermüdung kann also nicht beobachtet werden. Bei der Curarinwirkung dreht sich das Verhältniss um, und es kann somit mit Hülfe dieses Giftes diese Eigenschaft des nervösen Apparates vor Augen geführt werden.

Das thatsächliche Ergebniss lässt sich in dem Satze zusammenfassen, dass unter dem Einflusse des Curarins der gereizte Nerv den Muskel bei wiederholter Reizung in stetig bis Null abnehmender Stärke erregt, und dass er die Fähigkeit, den Muskel zu erregen, durch längere Ruhe bis zu einem gewissen Grade wiedererlangt.

Die Reizbarkeit des für Einzelschläge bereits gelähmten Nerven durch tetanisirende Reize ergiebt neben der gesteigerten Ermüdbarkeit eine successive Abnahme der Erregbarkeit der nervösen Apparate. Beide vereinigen sich schliesslich zu der maximalen Curarinwirkung, infolge deren der Muskel definitiv entnervt erscheint.