



Das amerikanische Pfeilgift

CURARE

als Heilmittel.

(Nebst einem Anhang über das Coniin.)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doctorwürde

bei

der medicinischen Facultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

eingereicht und mit den beigefügten Thesen verteidigt

am 7. Juli 1880, 4 Uhr,

von

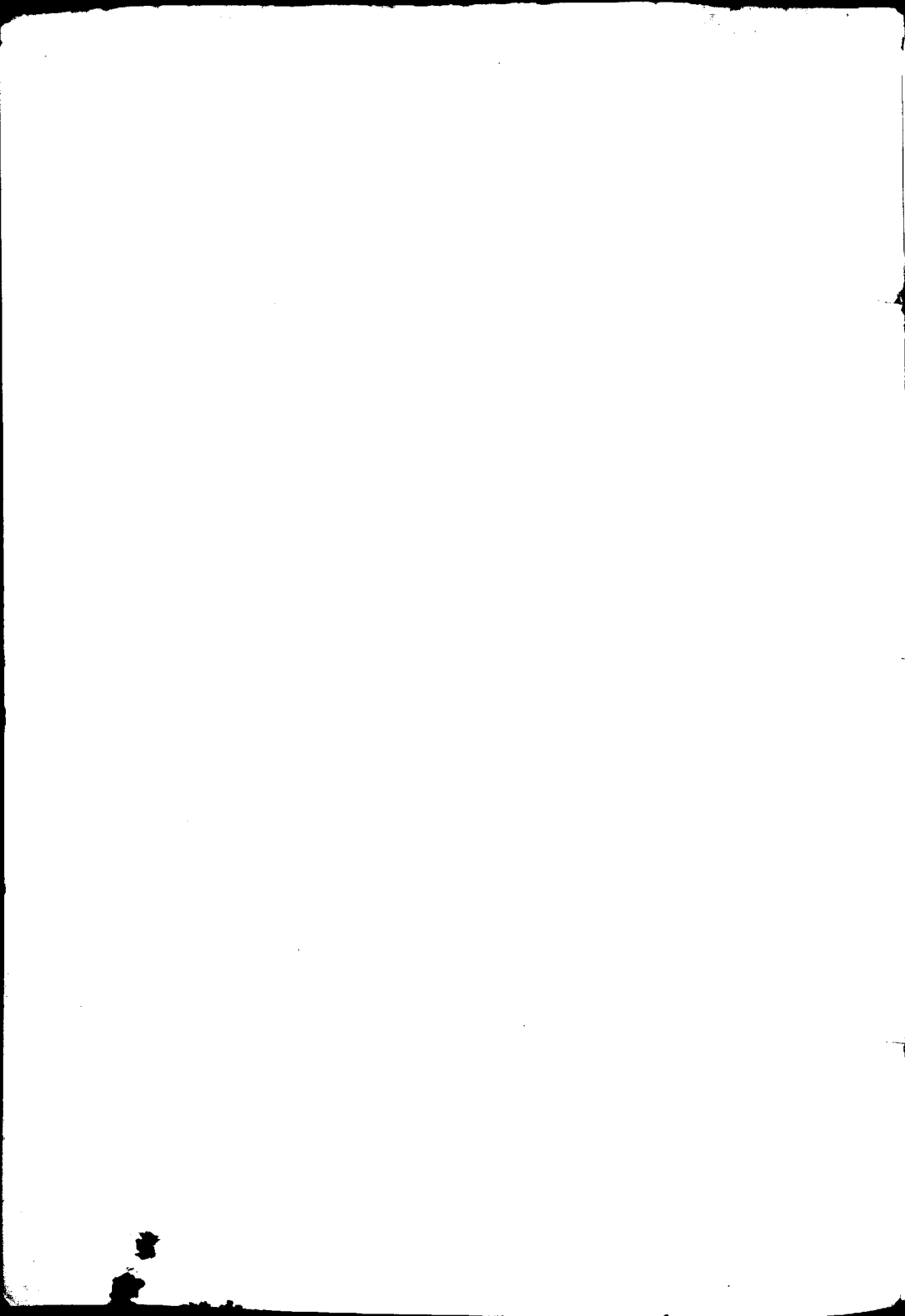
Theodor Braun.



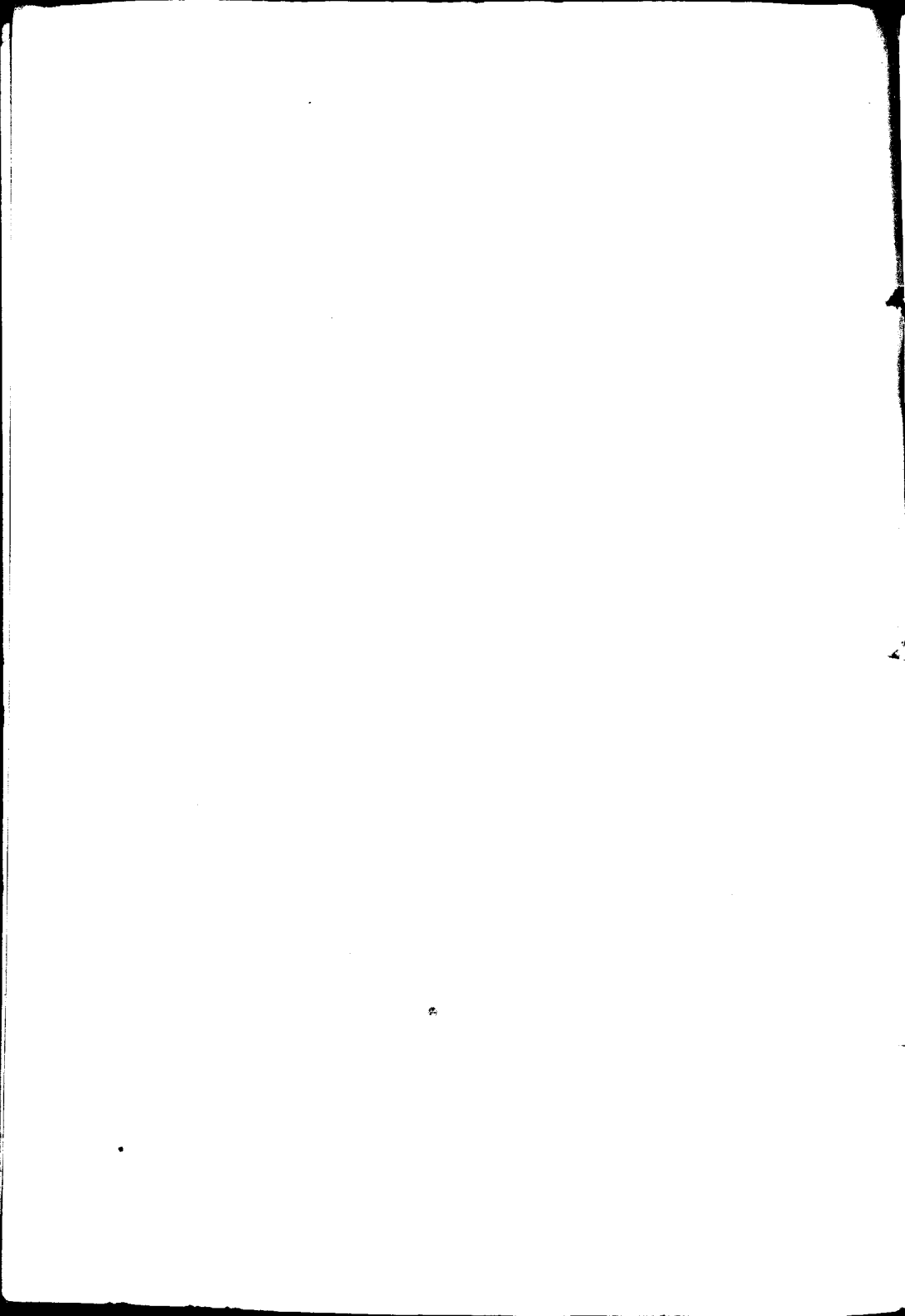
Bonn,

Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi.

1880.



Meiner lieben Mutter.



In unserer Zeit ist in der Pharmakologie als Heilmittel das amerikanische Pfeilgift Curare aufgetaucht, dessen Werth jedoch als solches noch in einigen Zweifel gehüllt zu sein scheint. Wenn auch die allgemeine Wirkung desselben, nämlich die Lähmung der intramuskulären Nervenendigungen, durch die Untersuchungen von Cl. Bernard jedem Zweifel enthoben ist, so ist doch die Stellung, welche es unter den übrigen Arzneimitteln einnimmt, und die Art und Weise, wie es für einen vorliegenden Fall angewendet werden muss, bis jetzt stets Gegenstand der Controverse gewesen. Allerdings hat man demselben grossartige Erfolge zugeschrieben, diese jedoch von anderer Seite energisch bestritten. Ich habe mir deshalb vorgenommen, die Wirkung des Curare in den Fällen von Erkrankungen zu untersuchen, für die es als besonders erfolgreich bezeichnet wird, nämlich zur Hebung spinaler Krämpfe.

Bevor ich indessen zu meinem Thema übergehe, wird es nicht uninteressant sein, einiges über die Geschichte des Curare mitzutheilen und zu diesem Zwecke einen Bericht von Appun, der sich in seiner Reisebeschreibung „Unter den Tropen“ (Jena, 1870) findet, wiederzugeben. Den Bericht von Humboldt setze ich als bekannt voraus.

„Nach mehreren, auf dem schlüpfrigen, abschüssigen Boden unfreiwillig ausgeführten Rutschpartien, gelangte ich zum Fuss der hohen Felswand, an welchem Tenaqua einen kleinen Halt machte, um einige Bündel Rinden und Hölzer, die ihm zur morgenden Giftbereitung nöthig waren, aus dem Banaboo mit sich nach Hause zu nehmen. Im Weiterschreiten machte er mich noch auf mehrere

andere zur Giftbereitung nöthige Pflanzen im Urwalde aufmerksam, unter denen eine *Urostigma*-Art, deren letzter Rinde ein gelblicher, milchiger Saft entströmt, sowie ein strauchartiger, armdicker Schlingstrauch, dessen rothbraune, dicke Wurzel einen gelbbraunen Saft von sich gab und die ich für eine *Pagamea* oder einen *Rouhamon* hielt, mein besonderes Interesse in Anspruch nahmen.

Einige andere zur Fabrikation des *Urari* nöthige Pflanzen versprach mir *Tenaqua* in einigen Tagen zu zeigen, da deren Standorte auf der Südseite des Bergabhanges seien, wohin zu gehen es für heut bereits zu spät wäre, was seine vollkommene Richtigkeit hatte, da es längst dunkelte, als wir nach der Niederlassung zurückkamen.

Er hielt am nächsten Morgen redlich sein Wort, indem er mich nach dem Frühstück in sein Laboratorium einlud, um seine Kunst der Gifffabrikation zu bewundern. Zuvörderst holte er selbst Holz und Wasser herbei und machte ein grosses Feuer an, über das er einen neuen irdenen, 6 Quart haltenden, mit Wasser gefüllten Kochtopf, auf drei ihm als Feuerheerd dienende Steine setzte, worauf er den Eingang der Hütte durch eine aus Wedeln der *Maripa*-Palme mattenähnlich geflochtene Thür verschloss, damit kein Uneingeweihter in das Heiligthum eintrete oder gar sein Geheimniss belausche.

Nunmehr breitete er alle ihm nöthigen Rinden und Wurzelstücke, dreizehn an der Zahl, vor sich hin und wählte von den Rinden zuerst die hauptsächlich zur *Urari*-Bereitung erforderlichen aus; es waren die Rinde und das *Alburnum* von *Urari-yeh* (*Strychnos toxifera* Rob. Schomb.), die Rinde der *Arimeru* (*Strychnos cogens* Benth.) und *Yakki* (*Strychnos Schomburgkii* Kl.), letztere die einzige *Urari*-Pflanze, deren Standort nicht auf dem *Ilamikipang*, sondern in der Savane von *Pirára* ist. Indem er von der Rinde der *Strychnos toxifera* wohl achtmal mehr, als von der der anderen beiden Arten nahm,

stampfte er sie sämmtlich in einen grossen, ausgehöhlten, in die Erde gegrabenem, als Mörser dienenden Holzblock, und warf sie dann in den über dem Feuer stehenden Topf. Darauf kamen die anderen Rinden (der Urostigma, des Ei-yeh, Tarireng, Wokarimo etc.) wie die Wurzelstöcke (des Rouhamon oder der Pagamea, Tarireng, Tararemu etc.) an die Reihe, die ebenfalls, nachdem sie zerstossen, in die bereits kochende Flüssigkeit geworfen wurden, womit der erste Act der Giftbereitung beendet war, indem der Inhalt des Topfes nunmehr 24 Stunden lang über einem mässigen Feuer gelinde kochen musste. Ich entfernte mich in dieser Zeit aus dem Laboratorium und überliess Tenaqua gern seiner eintönigen Beschäftigung des Unterhaltens des Feuers, des Abschäumens des Schaumes von der kochenden Masse, sowie des heftigen Blasens in dieselbe, das, wie er leise bemerkte, von vortheilhaftester Wirkung für die Stärke des Giftes sei.

Ich fand ihn noch bei seiner Beschäftigung, als ich am nächsten Morgen in die Giftbude trat; sein gefährlicher Extract, den er so sorgsam behütete, war jedoch bereits sehr eingekocht und dickflüssig, von der Färbung gekochten, starken Kaffees. Sobald er die Masse für hinreichend gekocht hielt, nahm er sie vom Feuer und goss sie in einen grossen, über einem flachen, irdenen Gefäss befindlichen Trichter, der aus einem gewaltigen Blatte der Ravenala gedreht und innen mit dem lockeren, schwammartigen Zellgewebe der Frucht der *Luffa aegyptiaca*, zum Durchseihen der Flüssigkeit belegt war. Langsam trüpfelte diese durch den primitiven Trichter, worauf sie in dem flachen Gefässe einige Stunden der Einwirkung der Sonne ausgesetzt wurde. Dann fügte er dem Extracte den, aus der mennigrothen Zwiebel einer *Burmannia* (*B. bicolor* Mart.) gepressten schleimigen Saft bei, worauf derselbe sofort zu einer gallertartigen Masse gerann, die dann, in noch flacheren Gefässen wiederum der Sonne ausgesetzt, zu einer dicken Paste wurde, welche er darauf

in kleine Calabassen füllte, die mit *Calathea*-Blättern oder Rehfell fest verschlossen und mit *Curaua*-Fäden zugebunden wurden.

Statt des Saftes der *Burmannia* wird auch der schleimige Saft der knolligen Wurzel der *Cissus quadrialata* H. B. et Kth. (*Muramu* der *Macuschis*) zum Eindicken des *Urari* benutzt.

Um die Stärke des *Urari* zu proben, ritzte *Tenaqua* ein Huhn mit einem in das Gift getauchten Pfeilchen, das fünf Minuten, sowie einige Eidechsen, die zehn Minuten nach der Vergiftung starben; die Wirkung des Giftes tritt bei kaltblütigen Thieren später als bei warmblütigen ein.

Vieles ist von südamerikanischen Reisenden über die Bereitung des *Urari*, der sie vielleicht nie beigewohnt, gefabelt worden, selbst der, durch seinen phantastischen Ritt auf dem Alligator und die von ihm entdeckte Affengattung (?) berühmte Waterton, dessen Mittheilungen sonst grösstentheils glaubwürdig sind, setzt in seiner Beschreibung der Fertigung des *Urari*, den vegetabilischen Bestandtheilen desselben noch die Giftzähne der gefährlichsten Giftschlangen, als *Bothrops atrox*, *Lachesis rhombeata* und *Crotalus horridus*, sowie die schlimmsten grossen Ameisengattungen, als *Ponera*, *Cryptoceras* und ausserdem noch andere grässliche Dinge zu, um dem Leser recht gewaltig die Haut schaudern zu machen.

Durch von mir eigens angestellte Versuche habe ich mich fest davon überzeugt, dass der gehörig ausgekochte Saft der Rinde der drei hier angeführten *Strychnos*-Arten, ganz besonders der von *Str. toxifera* allein schon hinreichend ist, um *Urari* in eben der Stärke und Wirkung als das von den *Macuschis* gefertigte herzustellen, zu dessen Coagulirung nur das Hinzufügen des schleimigen Saftes der Knolle der *Cissus*, der *Burmannia* oder einer anderen gummiartigen Substanz nöthig ist.

Trocken und sorgfältig verwahrt, behält das *Urari*

mehrere Jahre seine tödtliche Wirkung, anderen Falls wird diese durch den giftigen Saft der Cassada-Wurzel (*Manihot utilissima* Pohl) wieder hervorgerufen, indem etwas davon in die Giftcalabasse gethan und diese, wohl verdeckt, auf ein bis zwei Tage in die Erde gegraben wird, in welcher Zeit der Saft mit dem Urari sich vermischt und dessen tödtliche Wirkung erneut.

Getrocknet gleicht das Urari dem Opium, zieht aber, der Luft ausgesetzt, die Feuchtigkeit stark an, sein Geschmack ist angenehm bitter und ist es durchaus gefahrlos, es zu verschlucken, vorausgesetzt, dass weder Lippen noch Zahnfleisch wund sind; einige Indianerstämme gebrauchen es sogar innerlich als treffliches Magenmittel.

Affen, Katzen, Kaninchen, Ratten, Hühner, überhaupt kleinere warmblütige Thiere, sogar auch grössere Vögel, wie Pauhis, Jaku-Hühner etc., sterben nach der Verwundung mit frischem Urari in den Schenkel nach 3—6 Minuten, Schweine und Peccaris bereits nach 10—12 Minuten, sogar das durch überaus zähes Leben sich ganz besonders auszeichnende Faulthier wird durch dasselbe innerhalb 13—15 Minuten getödtet.

Bei kaltblütigen Thieren tritt die Wirkung des Urari dagegen später ein, bei Eidechsen in 10—20 Minuten, bei Kaimans sogar erst nach einer Stunde, was ich selbst an einem *Champsia niger* Natt. erprobte, dem ich einen langen, dick mit Urari bestrichenen Pfeil wiederholt in den geöffneten Rachen gestossen hatte.

Salz in die vergiftete Wunde gerieben und innerlich genommen, sowie Zuckerrohrsaft sollen die besten Gegenmittel der Verwundungen mit Urari sein, sind aber wohl da sie in den wilden Indianergebieten selten vorhanden, bis jetzt nicht hinlänglich erprobt worden.

Die durch vergiftete Pfeile erlegten Thiere können vom Menschen ohne Furcht vor Vergiftung genossen werden, da selbst das Blut von den durch giftige *Strychnos*-Arten getödteten Thieren auf andere Thiere keine

schädliche Wirkung äussert, wie Magendie durch sinnreiche Versuche dargethan hat; die Indianer behaupten sogar, dass das Fleisch der durch Pfeilgift getödteten Thiere wohlschmeckender sei, als das in anderer Weise getödteter, und ich selbst, der ich Hunderte in solcher Weise erlegter Thiere gegessen habe, kann bestätigen, dass der Genuss des Fleisches meiner Gesundheit nie den mindesten Nachtheil gebracht hat.

Unter allen indianischen Pfeilgiften steht das Urari der Macuschis als das wirksamste obenan, es übertrifft bei weitem das Curare von Esmeralda („Mavacure“ der Mayonkong oder Maquiritares), dessen Haupt-Ingredienz der Saft des Bejuco de Mavacure (Rouhamon guianense Aubl.) ist. Sogar die im Quellgebiete des Orinoco, zwischen dem Padamo und Ventuari lebenden Mayonkongs tauschen von den Macuschis und Arekunas das Urari gegen die langen Halme der *Arundinaria Schomburgkii* (Curata), die als Blaserohre benutzt werden, ein, ein sicherer Beweis, dass sie das Urari dem von ihnen selbst fabricirten Curare vorziehen. Noch schwächer, weil auf seine Zubereitung wenig Sorgfalt verwendet wird, ist das Gift der am Amazonas und Yuparà lebenden Ticunas, Pevas, Passès, Xibaros etc., obgleich es hauptsächlich in dem Saft desselben Rouhamon guianense Aubl. besteht.“

Nach dieser Schilderung, die Appun über die Urari-Pflanzen, über die Bereitung des Urari und über die Wirkung desselben, sowie der verschiedenen Pfeilgifte der Indianer gegeben, werde ich zuerst die Fälle von Erkrankungen, gegen die es als Heilmittel empfohlen und angewandt wurde, zusammenstellen.

Das „amerikanische Pfeilgift Curare“ wurde von verschiedenen Seiten gegen Tetanus, Epilepsie und Lyssa humana angewandt. So finden sich verschiedene Fälle seiner Anwendung in der „Histoire naturelle et medicinale des nouveaux médicaments, introduits dans la thérapeutique depuis 1830 jusqu'à nos jours“ aufgezeichnet, die

ich, da sie hier bereits zusammengestellt sind, und mir zudem die Originale fehlen, wörtlich wiedergeben werde.

„Das Curare ist gegen sehr schwere und den meisten unserer Medicamente Widerstand leistende Krankheiten versucht worden; man hat sich seiner gegen Tetanus, Hydrophobie und Epilepsie bedient.

Vella aus Turin hat mit Erfolg durch subcutane Injection einer Curare-Lösung einen Tetanus traumaticus behandelt. Ein zweiter Fall von Tetanus wurde von Mance behandelt, der indessen durch den Gebrauch von Curare Misserfolg hatte. Chassaignac hat eine dritte Beobachtung, eine Heilung betreffend, veröffentlicht; aber es handelte sich, wie Reveil zu verstehen gibt, um einen Tetanus traumaticus, eine Affection, die bisweilen durch die anderen therapeutischen Mittel heilt. Diese Resultate sind nicht beweisend genug, um dem Curare Eigenthümlichkeiten zu sichern, welche denen des Strychnins entgegengesetzt sind, Eigenthümlichkeiten, die es geeignet machen würden, die tetanischen Anfälle zu bekämpfen.

Réveil hat mit Erfolg in der Kinderklinik das Curare in einem Falle von Hydrophobie bei einem 15 Jahre alten Kinde anwenden sehen. 5 Milligramm zu 3 Malen injicirt. Nachlassen wurde constatirt und die Erstickungsanfälle verschwanden fast während zwei Stunden. Die angewandte Lösung war also dosirt:

Rp. Curare 50 Milligramm

Aqu. dest. 20 Gramm.

50 Centigramm dieser Lösung oder 10 Tropfen stellen ein Milligramm Curare dar. Man injicirt jedesmal 10 Tropfen vermittelst der Pravaz'schen oder noch besser der Luër'schen Spritze. Man wiederholt die Injection mehrere Male, je nach der Intensität der Anfälle. Man kann zu gleicher Zeit innerlich alle halbe Stunden ein Milligramm Curare geben.

Thiercellin hat das Curare gegen hartnäckige Epilepsie angewandt. Die verabreichte Dosis betrug täglich

3—5 Centigramm, welche auf einem in voller Eiterung befindlichen Zugpflaster angewandt wurden. Die Anfälle besserten sich, der Gesamtzustand ebenfalls, aber die Heilung war unvollständig.

Gualia, ein italienischer Arzt, hat einen Fall von Heilung von hartnäckigem Spasmus des Gesichts durch den Gebrauch des Curare berichtet, nachdem alle anderen Medicamente missglückt waren. Auf den kranken Theil wurde Charpie gelegt, die mit einer Lösung von 10 Centigramm Curare in 80 Gramm Wasser befeuchtet war. Zur selben Zeit wandte man Einimpfungen in den afficirten Muskel vermittelt einer mit dieser Lösung angefeuchteten Nadel an.

Das sind die Hauptresultate, welche bis jetzt mit dem Curare erreicht wurden. Neue von Follin und Gintrac angestellte Versuche scheinen diesem Medicamente einen grossen Theil seiner therapeutischen Wichtigkeit zu nehmen. Es ist indessen wohl zu bemerken, dass die Verschiedenheiten der Zusammensetzungen des Curare in gewissem Masse die Misserfolge mehrerer Beobachter erklären.“

Professor Busch theilte in einer Versammlung der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Bonn am 17. Mai 1867 seine Erfahrungen mit, die er über Trismus und Tetanus im böhmischen Feldzuge 1866 gemacht hatte. Er wies hin auf das variirende Auftreten sowohl in Bezug auf Zahl als Heftigkeit und Verlauf in den verschiedenen Kriegen, auf das häufigere Auftreten in einzelnen Localitäten; er bezeichnete als von grösster Bedeutung für den günstigen Ausgang den chronischen Verlauf der Erkrankung und erklärte, was die Heilmittel bei Trismus und Tetanus anbelange, dass sie mit Recht an Ruf verloren hätten, da sie nur in chronisch verlaufenden Fällen Wirkung zeigten. Von allen Medicamenten jedoch verdiene Curare den grössten und gerechtesten Anspruch auf Anwendung; denn durch keines seien bis

jetzt so günstige Resultate erzielt worden, wenn auch bei chronischem Verlauf, als eben durch Curare. Von den 21 Erkrankungen nämlich, die er beobachtet, habe er 10 mit Curare behandelt und von diesen 10 sogar 5 günstig verlaufen sehen. Demme beobachtete bei 22 Tetanuskranken, die er mit Curare behandelte, 8 mal einen günstigen Ausgang.

Busch glaubt sogar, dass es auch bei den 5 ungünstig verlaufenen Fällen nicht unmöglich gewesen sei, die Krankheit durch grössere Gaben von Curare zum Stillstand gebracht haben zu können, während bei den anderen Fällen, die nur mit Morphinum und Chloroform behandelt worden waren, da er noch kein Curare besass, eine etwaige Behandlung mit diesem jedenfalls den lethalen Ausgang nicht gehindert haben würde, da der Verlauf dieser zu stürmisch gewesen sei. Ein sehr acut verlaufender Fall aus seiner Privatpraxis, den er ohne Erfolg mit Curare behandelt habe, bestätige dies.

Bei den günstig verlaufenen Fällen zeigte sich die Wirkung folgendermassen: Nach den ersten Injectionen liessen die Krämpfe nach, kehrten jedoch, sobald die Wirkung des Curare verflogen war, anfangs in alter Stärke wieder, nahmen aber, nachdem mehrere Injectionen wiederholt waren, sowohl an Intensität als auch an Zahl ab, so dass mehrere und längere krampffreie Intervalle eintraten. Den Patienten that diese Art der Behandlung ausserordentlich wohl, und baten sie mit Angst in den Mienen, sobald sie anfangs die Wiederkehr der Spannung fühlten, um Wiederholung der Applikation. Aber auch diejenigen Patienten, welche nicht gerettet wurden, hatten wenigstens anfangs die Wohlthat, in etwas von der quälenden Spannung der Muskeln erlöst zu sein.“

Das Präparat, dessen er sich anfangs bediente, war Curare aus der Simon'schen Apotheke in Berlin. Er injicirte dasselbe subcutan in Lösung zu $\frac{1}{10}$ Gran alle 2 Stunden. Da diese Dosis jedoch nur geringen Effect



hatte, so steigerte er sie zu $\frac{1}{5}$ und bei einigen Kranken zu $\frac{3}{10}$ Gran. Von dem anderen Präparate, das er später erhielt, dem angeblich schwefelsauren Alkaloid nach Dr. Preyer aus Bonn, das aber, wie wir später sehen werden, am allerwenigsten Curarin ist, injicirte er nur $\frac{2}{50}$ — $\frac{1}{30}$ Gran.

Einen anderen Fall von Tetanus, der mit Curare behandelt wurde, theilte Prof. Hoffmann aus Dorpat in der „Berliner klinischen Wochenschrift“ vom 27. October 1879 mit.

Ein 9 Jahre alter, ganz gesunder Knabe hatte sich am 19. August einen Splitter in die rechte Fusssohle gestossen, der erst am 28. August aus der Wunde entfernt wurde. Bald nach der Entfernung des Splitters traten Symptome des Tetanus auf, die am nächsten Morgen, wo Patient in die Klinik gebracht wurde, ein ganz ausgesprochenes Krankheitsbild zeigten.

In der Chloroformnarkose, die man zur Untersuchung der Wunde anwandte, sank der Puls auf 80 Schläge, stieg jedoch bei den ersten heftigeren Krampfanfällen nach der Narkose sofort auf 136. In den Intervallen zwischen den einzelnen Krampfanfällen hatte der Puls 100 Schläge.

Um 11 Uhr suchte man die Krämpfe durch subcutane Injectionen von Curare sistiren zu machen, was jedoch nicht gelang, obwohl man alle 10 Minuten $\frac{1}{2}$ Gran, im Ganzen 7 Gran einspritzte. Man injicirte deshalb jetzt, 3 Uhr 36 Minuten und 3 Uhr 41 Minuten, jedesmal 1 Cc Curare (1 Cc enthielt 0,017 lufttrockenes Curare) in die Vena mediana sinistra, worauf alsbald die Krämpfe aufhörten. Da dieselben sich jedoch, nachdem die Wirkung des Curare verflogen war, wieder einstellten, so machte man eine weitere Injection, die ebenfalls mit Erfolg gekrönt war. Ueberhaupt zeigte es sich, dass nach Einspritzung von Curare in die Vene jedesmal die Krämpfe aufhörten.

Die Respiration war bald sehr gut, bald war sie oberflächlich, so dass die künstliche Athmung eingeleitet werden musste.

Die Temperatur des Patienten war, selbst wenn die Krämpfe fehlten, eine ziemlich hohe; sie schwankte zwischen 37,7 und 39,9.

Nach der 4. Injection um 7 Uhr 31 Minuten war der Patient ziemlich ruhig. Um 8 Uhr 5 Minuten liess man sogar die künstliche Respiration weg. Um 8 Uhr 20 Minuten trat plötzlich unter Erweiterung der Pupillen, Herzstillstand und leichter krampfartiger Erschütterung der Tod ein.

In diesem Falle liess die subcutane Injection vollständig im Stich, während die intravenöse Applikation in Bezug auf die Krämpfe eine ausgezeichnete Wirkung hatte. Professor Hoffmann schreibt hierüber folgendes: „Die Wirkung der intravenösen Injection auf die Krämpfe war eine zauberhafte, jede Spur von Spannung war aus den Muskeln geschwunden, und wenn man aufgehört hatte, künstlich athmen zu lassen, lag der Kranke wie ein ruhig schlafender da. Nach der dritten Injection blieben die Krämpfe über zwei Stunden fort, und die Hoffnung konnte rege werden, sie endlich ganz verschwinden zu sehen. Beunruhigend war von vorn herein die hohe Pulsfrequenz, aber die ersten Curareinjectionen steigerten dieselbe nicht; möglich bleibt immerhin, dass sie im weiteren Verlauf zur Vaguslähmung führten, doch sieht man Thiere unter viel grösseren Curaredosen länger leben und beobachtet nicht den auffallenden Herzstillstand, welcher hier eintrat. Die hohe Temperatur, welche gegen das Lebensende beobachtet wurde, kann ich aber entschieden nicht als Curarewirkung betrachten, sie spricht dafür, dass die Ursachen, welche auch sonst bei Tetanus zu Temperaturerhöhung führen, noch wirksam waren, womit ich mich implicite der Ansicht derer anschliesse, welche das Fieber bei Tetanus für nicht durch die Muskelkrämpfe bedingt

erachten. Die therapeutische Bedeutung des Curare ist durch unseren Fall allerdings zunächst in ein recht ungünstiges Licht gestellt; immer bleibt aber zu bedenken, ob die von uns eingeschlagene Methode nicht noch erhebliche Fehler in sich schliesst, ganz abgesehen davon, dass es bei so verzweifelten Krankheiten immer einen Zustand geben muss, in welchem kein Mittel mehr das Leben zu retten vermag.“

Eingangs dieser Arbeit habe ich bemerkt, dass das amerikanische Pfeilgift Curare auch gegen Epilepsie angewandt worden sei. Als Beispiel hierfür findet sich in der „Berliner klinischen Wochenschrift“ 1868 eine Veröffentlichung von Dr. Beigel, der, durch die günstigen Erfolge, die Benedict durch Curare bei Epileptikern erzielt hatte, bestimmt wurde, dasselbe auch bei derartigen Kranken anzuwenden.

Er injicirte das Curare anfangs in einer wässerigen Lösung, später in einer Auflösung von Glycerin. Schon bei seinen ersten Versuchen constatirte er, dass eine grosse Verschiedenheit hinsichtlich der Stärke der Präparate bestand; denn er erzielte bei Dosen von $\frac{1}{8}$ oder $\frac{1}{4}$ Gran, von denen Benedict Wirkung sah, gar nichts; vielmehr vermehrten sich die Anfälle, was er jedoch dem Aussetzen der früheren Behandlung zuschreibt. Er steigerte deshalb die Dosis zu $\frac{3}{4}$, ja sogar einmal bis zu $2\frac{1}{4}$ Gran.

Selbst bei diesen Gaben, die Intoxicationerscheinungen hervorriefen, bemerkte er keinen therapeutischen Erfolg. Die physiologischen Erscheinungen traten jedoch bei diesen Gaben ganz constant ein. Bei Gaben bis zu 1 Gran zeigten sich nur Schwankungen des Pulses, bei höheren, bei $1\frac{1}{2}$ Gran, trat ausser der vorher genannten Erscheinung als erste und hauptsächlichste Wirkung eine Erschlaffung der Muskeln ein, die besonders die Unterextremitäten und die Muskeln des oberen Augenlides betraf, während die Respirations- und Circulationsmuskeln

erst spät und bei grossen Dosen ergriffen wurden. Die Temperatur zeigte nur geringe oder gar keine Schwankungen.

Die zweite constant auftretende Erscheinung bestand in einer Störung des Sehvermögens. Dasselbe war nicht vollständig aufgehoben. Es war den Kranken, als ob sie einen Schleier vor den Augen hätten, weshalb sie, wenn sie etwas fixiren wollten, sich die Augen ausrieben und den Kopf nach verschiedenen Seiten drehten.

Bei einem Kranken zeigte sich noch eine auffallende Formveränderung des Opticus, die, sobald das Sehvermögen geschwächt und die Chorioidea stärker injicirt war, eintrat. Es nahm dann der Opticus die Gestalt einer zum Meridian des Auges horizontal liegenden Ellipse an, die mit dem Schwinden der Sehstörung wieder in die natürliche Form überging. Einmal fand er diese Veränderung des Opticus nicht wie gewöhnlich horizontal zum Meridian des Auges verlaufend, sondern vertikal. Dieselbe zeigte sich auch bei den Anfällen von Petit mal, woran der Patient litt, nur war sie hierbei etwas unregelmässig. Diese Formveränderung des Opticus leitet er, sowie Dr. Bader und Liebreich von veränderten Refraktionsverhältnissen der Linse ab. Bei demselben Patienten bestand einmal Diplopie.

Von Ohnmachten, Kopfschmerz, Drang zum Uriniren, von Diabetes, vermehrter Secretion der Drüsen, sowie von Schüttelfrösten hat er nichts bemerkt. Die Sensibilität und centrale Leitung der Nerven war ungeschwächt, was seiner Meinung nach gegen die Lähmung der Nervenendigungen spricht.

Auch mit dem sogenannten Alkaloid des Curare, dem Curarin, machte er Versuche, die er jedoch, da sie ohne jeden Erfolg blieben, und zumal das Alkaloid sehr theuer war, — 0,03 Curarinum sulfuricum kosteten 3 Thaler — bald aufgab.

Er fand bei diesen Versuchen, dass das Curarin nicht

eine zwanzigmal so starke Wirkung hatte, als sein Curare, wie Dr. Preyer mitgetheilt hatte, sondern nicht einmal eine sechsmal so starke; denn die höchste Dosis Curarin, 13 mgr., die er, ohne selbst eine physiologische Wirkung zu erzielen, anwandte, entspricht etwa 5 Gran Curare, die jedenfalls einen lethalen Ausgang hervorgebracht haben würden.

Andere Versuche mit Curare bei Epileptikern wurden von Voisin und Lionville angestellt die sie in „La Lancette Française, Gazette des Hôpitaux civils et militaires“ 1876, S. 430, 438, 443, 444 veröffentlichten.

Beim Durchlesen dieser Arbeit zeigte es sich bald, dass die Verfasser, zum Nachtheil für ihre Arbeit, sich bemüht hatten, Alles recht breit zu treten; es gelang mir, nach einiger Mühe, den wesentlichen Inhalt auf Folgendes zu reduciren:

Zuerst suchten sie an Thieren festzustellen, auf welche Weise das Curare dem Körper zugeführt die besten Wirkungen hervorbringe, weshalb sie es in Lösung, in Pulver, subcutan und endermatisch gaben. Sie fanden, dass die subcutane Injection die raschesten, sichersten und ausgezeichnetsten Resultate lieferte, zumal, „da man ja vermittelst einer Binde, die man oberhalb der Injectionsstelle anlege, die Absorption des Curare in das Blut reguliren und hierdurch unangenehmen Vergiftungsfällen vorbeugen könne.“

Nach diesen Versuchen an Thieren wandten sie es bei Epileptikern an. Um die passende Dosis, die sie noch nicht kannten, zu finden, begannen sie mit 0,00025, steigerten dieselbe, so lange sie keine Wirkung sahen, jedesmal um 0,00025, und als die Summe des verbrauchten Curare am Ende des Monats 0,1 betrug, erhöhten sie die Dosis um 2,5, resp. 5 mgr. auf einmal. Durch diese allmähliche Steigerung hatten sie einerseits den Vortheil, keine Dosis übergangen zu haben, ohne deren Wirkung zu bemerken, anderseits fanden sie aber auch, dass ge-

ringe Dosen beim Menschen weder physiologische noch therapeutische Erfolge hatten.

Was die Dosis in Bezug auf therapeutische Wirkung betraf, so wechselte sie nach Alter, Widerstandsfähigkeit und Krankheitszustand des Individuums; doch glauben sie versichern zu können, dass man bei einem schweren Fall von Tetanus traumaticus ohne Furcht 0,15 anwenden könne, und zwar von einem Curare, von dem 0,0025 ein Kaninchen tötete. Ob 0,15 pro dosi oder pro die gegeben werden könne, ist nicht bemerkt; doch scheinen Verfasser pro die gemeint zu haben, da sie nachher sagen, dass sie bei ihren epileptischen Kranken 0,1 pro die anwenden.

Die Erscheinungen, welche das Curare hervorrief, theilten sie ein in wenig intensive, die sich bei Gaben von 0,012—0,015 zeigten, jedoch auch mit den Erscheinungen nach Gaben von 0,15 zusammenfielen, und in intensive.

Erstere bestanden in Circulationsstörungen, Vermehrung der Athemzüge und der Temperatur und in Steigerung der Urinsecretion.

Die Wirkung des Curare auf die Circulation trat mit dem Beginne des Frostes, der zu den intensiven Erscheinungen gehört, ein und dauerte sowohl während als auch bis etwa zum 10. Tage nach demselben fort. Der Puls war klein, weich, dicot, auf 88—120 gestiegen, einige Male war der Rhythmus unregelmässig. Nach Verlauf des Frostes wurde der Puls kräftiger und hielt sich auf 120, bei einem Kranken sogar auf 140 Schlägen.

Die Respiration war stossweise, unterbrochen, vermehrt, zwischen 28—36, und zwar stieg sie mit dem Puls und der Temperatur; der Rhythmus der Athmung war bisweilen unregelmässig.

Die Temperaturerhöhung trat schnell ein. Gleichzeitig war die Haut trocken, brennend. Dieser Trockenheit folgte eine so reichliche Schweisssecretion, dass man

mit dem aufgesammelten Scheweisse Versuche an Thieren auf Curare anstellte, ob mit Erfolg, ist nicht gesagt.

Die Urinsecretion war gesteigert, bis zu 2 Liter in 24 Stunden; es bestand Harndrang; der Urin war fast wasserhell und enthielt, als die Kranken mehrere Centigramm bekommen hatten, mehr oder weniger Zucker. Diese Phänomene traten nie vor 20 Minuten, gewöhnlich erst eine Stunde nach der Injection auf und dauerten 20–24 Stunden.

Die intensiven Wirkungen bestanden in Fiebererscheinungen, ähnlich dem Wechselfieber mit seinen drei Stadien, Frost, Hitze, Schweiss.

Der Frostanfall trat in der Regel 20 Minuten — 1½ Stunde nach der Injection ein, und zwar bei gleichen Gaben zu gleicher Zeit. Es bestanden fibrilläre Zuckungen, die anfangs am Bauch, Gesicht und Extremitäten localisirt waren, später allgemeiner sich verbreiteten und an Intensität zunahmen, so dass die Patienten alles mit Zittern verrichteten. Gleichzeitig war Zähneklappern, Gänsehaut vorhanden. Die Sprache war zitternd, abgebrochen. Lebhafter Durst und Appetitlosigkeit traten ein, welch' letztere mehrere Tage anhielt. Die Dauer des Frostes variierte bei verschiedenen Kranken und bei denselben Kranken bei verschiedenen Dosen.

Nach dem Froste trat Röthe und Wärme auf, anfangs an den Ohren und dem Gesichte, die sich bald über den ganzen Körper verbreitete. Die Conjunctiva war injicirt, glänzend, es bestand Thränenfluss und Doppelsehen. Die Dauer dieses Phänomens variierte nach den einzelnen Dosen. Die Kranken waren zum Schläfe geneigt, aus dem sie jedoch leicht zu wecken waren. Ihr Bewusstsein war intact.

Diesen Erscheinungen folgte bisweilen eine vollständige oder unvollständige Paralyse der Unterextremitäten und des Stammes, die bei 0,0135 etwa 15 Minuten, bei 0,09 etwa eine Stunde und 5 Minuten anhielt.

Den Frostanfall erklären sie durch eine momentane Verengung der Gefässe, die durch eine Uebererregung der vasomotorischen Nerven zu Stande komme. Diese Erklärung passe auch zu den Symptomen, die der Puls darbiete, der anfangs klein und frequent, später durch die Paralyse der Gefässe, die der Uebererregung folge, voller werde. Auch den Dicrotismus und die oben erwähnten Secretionen leiten sie von der Paralyse der vasomotorischen Nerven ab. Gleichfalls gehe auch bei den motorischen Nerven dem Stadium der Lähmung ein Stadium der Erregung voraus, wie ihnen Versuche an Kaninchen und auch ihre Kranken gezeigt hätten.

In Bezug auf die Therapie wollen sie das Curare angewendet wissen bei Convulsionen, die durch directe Einwirkung auf die motorischen Nerven hervorgerufen seien, nicht jedoch bei solchen, die durch directen Reiz der Muskeln oder durch Reflexwirkung entstanden seien. Ferner werde seine Anwendung bei Krämpfen, verbunden mit Fieber, nicht indicirt sein.

Was die Dosis anbelange, um oben genannte Erscheinungen hervorzubringen, so könne man bei einem Erwachsenen ohne Furcht 0,1 anwenden, und wenn man sofortige Wirkung erzielen wolle, sogar 0,15, „da ja vor einer Vergiftung die Binde, die man nur beliebig anziehen brauche, um die Resorption des Curare schneller oder langsamer zu Stande kommen zu lassen, schütze“.

Auffallend ist es, dass die Verfasser mit keinem Worte erwähnen, ob sie irgend einen Erfolg durch die Curare-Behandlung erzielt hätten, was doch jedenfalls von grossem Interesse und bedeutender Wichtigkeit gewesen wäre, während sie den physiologischen Wirkungen lange Spalten widmen und verschiedene Sachen sogar mehrere Male vorbringen. Uebrigens sei hier bemerkt, dass Voisin und Lionville verschiedene Erscheinungen, wie Drang zum Uriniren, Diabetes, vermehrte Secretion der Drüsen etc. bemerkt haben wollen, von denen, wie wir schon vorher gesehen, Beigel gar nichts sah.

Was endlich die Anwendung des amerikanischen Pfeilgiftes Curare bei Lyssa anbetrifft, so ist ausser dem von Réveil beobachteten theilweise mit Erfolg gekrönten Versuche — siehe oben — nur noch ein Fall bekannt, bei dem man sich des Curare bei Hydrophobie bedient hat. Dr. Offenberg nämlich gab im Jahre 1879 eine Abhandlung über eine Heilung der Lyssa durch Curare heraus, der ich folgende Angaben entnehme:

Am 28. Juli 1874 wurde die Dienstmagd Anna Heitmann von einem an Lyssa erkrankten Hunde ins linke Bein gebissen. Am 30. Juli kam die Patientin in ärztliche Behandlung. Sie musste ein warmes Fussbad nehmen; die Wunde wurde dann mit Aetzkali behandelt. Gleichzeitig gebrauchte sie, natürlich ohne Wissen des sie behandelnden Arztes, ein sogenanntes Geheimmittel, welches ein dortiger Bauer braute, wodurch sie sich jedoch eine schwere Entzündung des Mundes und Rachens zuzog. Nachdem die Schwellung des Mundes und die mit ihr verbundenen Schlingbeschwerden verschwunden waren, verordnete ihr der Arzt, um die Wunde längere Zeit in Eiterung zu erhalten, Carbolsäure und Unguentum balsilicum.

Am 8. October wurde ihre Aufnahme, da die Wunde noch eiterte und dies von gewisser Seite nicht für zweckmässig gehalten wurde, ins Franziskus-Hospital in Münster bewirkt.

Am 16. October Abends 8 Uhr traten plötzlich beim Wassertrinken Erstickungsanfälle und bald nachher Krämpfe ein, während sie sich vorher ganz wohl gefühlt hatte, und auch von ihrer Umgebung nichts Auffallendes an ihr bemerkt worden war.

Gegen 10¹/₄ Uhr kam Dr. Offenberg hinzu; er injicirte 10¹/₂ Uhr 0,02 Morphium und liess Chloroform inhaliren, jedoch ohne jede Wirkung. Deshalb wandte er sich, um zum letzten Mittel zu greifen, zum Curare und injicirte 10³/₄ Uhr (3 Stunden nach dem plötzlichen Ausbruch der

Krankheit) 0,02 Curare (0,5 : 10,0 aqu. dest. filtrirt) und $\frac{1}{4}$ Stunde später eine gleiche Dosis, worauf die Krämpfe und die Muskelunruhe fast ganz ausblieben. Da sich gegen 12 Uhr bei Trinkversuchen wieder intensive Krämpfe einstellten, so wurde 0,03 Curare der Patientin subcutan gereicht, mit dem besten Erfolge. Dr. Offenberg injicirte noch viermal 0,03 Curare. Nach der letzten Injection, die gegen 3 Uhr 20 Minuten gemacht wurde, zeigten sich bedeutende Lähmungserscheinungen und nur hin und wieder ganz leichte Krampfanfälle, die um 4 Uhr 23 Minuten ganz aufhörten.

Die Lähmungserscheinungen traten stärker hervor, verloren sich jedoch gegen Mittag (17. October) fast vollständig. Am Morgen des 18. October traten wieder einzelne Zuckungen auf, ebenso am Abend. Offenberg injicirte deshalb gegen 9 $\frac{1}{2}$ Uhr Abends, um die Krämpfe in ihrem Entstehen zu unterdrücken, 0,03 Curare, mit gewünschtem Erfolge. Von jetzt ab traten nur unbedeutende Zuckungen ein, und bestand vorzugsweise Lähmung und Mattigkeit, die immer mehr und mehr abnahmen, so dass Patientin am 3. Dezember entlassen werden konnte. Ihr Kräftezustand, der sehr gelitten hatte, stellte sich allmählig wieder her, so dass sie im Januar 1877 Herrn Dr. Offenberg die freudige Mittheilung machen konnte, dass sie ihre frühere vollständige Gesundheit wiedererlangt habe.

Wenn in dem eben mitgetheilten Falle die Krämpfe durch das Wuthgift hervorgerufen waren, dann ist derselbe von ausserordentlicher Tragweite. Er stellt dann die erste gut constatirte Heilung von der fürchterlichen Krankheit dar, und man wird daraus folgern dürfen, dass es geboten ist, in jedem Fall von Hundswuth beim Menschen das gleiche Verfahren einzuschlagen. Zu schaden ist ja nichts bei einer Krankheit, die durch ihre fürchterlichen Vorgänge immer mit dem Tode endete; und setzen wir den schlimmsten Fall, es stürbe ein solcher Patient durch

die unvorsichtige Anwendung des Curare, so hätte das Heilmittel nichts weiter in ruhiger Form gethan, als was die Krankheit in gewalthätigster und aufregendster Weise unter allen Umständen gethan haben würde. Die Anwendung des, wenn auch vielleicht etwas gefährlichen Medicamentes legt uns doch noch Aussicht auf Hülfe und Rettung nahe. Und wäre auch keine Rettung möglich, so müsste schon allein die Beruhigung des schwer geängstigten Gehirns, welche Offenbergh beobachtete, und die bisher durch kein anderes Mittel erzielt werden konnte, uns den Gebrauch des Curare vorschreiben.

Des psychologischen Interesses halber, um zu zeigen, welches Mass von Logik einzelnen Aerzten eigen ist, mag hier noch folgender Bericht aus dem Jahresbericht von Virchow und Hirsch 1878 eine Stelle finden:

„Palmesi, Vincenzo, A proposito delle iniezione ipodermiche del curaro contro la idrofobia. Lettera al dott. Girolamo Leonardi. H. Raccoglitore med. No. 5 e 6. (Mit Bezugnahme auf einen nach endermatischer Curare-Behandlung [in welcher Dosis?] eingetretenen Vergiftungsfall bei einem Wuthkranken bezeichnet Palmesi die Rabies zwar als tödtliche Krankheit für unser jetziges medicinisches Wissen, die Curarebehandlung aber als den Giftmord eines Wuthkranken.)“

„Giftmord eines Wuthkranken“ klingt allerdings ganz schauerlich. Einen mit seinen Heilmitteln vertrauten und zugleich muthigen Arzt wird man damit jedoch nicht schrecken können, am wenigsten der Krankheit gegenüber, die bisher stets zum Tode geführt hat.

Mord ist es, bei solchen Fällen feige zu sein in der Handhabung eines Medicamentes, welches doch wenigstens die theoretische Aussicht auf Heilung, eine ganz bestimmte aber auf Linderung darbietet.

Versuche an Thieren.

Ich werde später noch nachweisen, dass in der Litteratur auf Grund von Experimenten mehrfach die Meinung widerlegt ist, es sei nicht möglich, centrale Krämpfe durch das hauptsächlich peripher wirkende Curare zu dämpfen. Der Fall von Offenberg, selbst wenn er keine Lyssa war, lehrt das Gegentheil am Menschen, und auch die folgenden Versuche am Thier beweisen es.

Einen Theil dieser Versuche fand ich bereits im Protocollbuch des pharmakologischen Instituts vor; die späteren führte ich in dem nämlichen Institut selber aus.

I.

Zwei Kaninchen vom selben Wurf, B 940 Gr. schwer, weiss-grau gefleckt, schwarze Augen, von gedrungenem Bau, fett, C 780 Gr. schwer, reiner Albin, gracil gebaut, etwas mager.

9h.25' erhält B 0,003 Brucin

C 0,0025 „

9h.45' Beide beim Berühren krampfhaftige Bewegungen.

10h.—' B erhält 0,003 Brucin

C erhält 0,0025 „ und kurz vorher 0,0003 Curare.

10h. 5' B Respiration nahezu 300 in der Minute

C Respiration 140.

10h.14' B ruhig auf dem Boden sitzend fällt in einen heftigen Krampf, mit viermaliger bis zum Opistho-

tonus sich steigernder Exacerbation, im Ganzen etwas über 2 Minuten dauernd. Liegt nachher mit paretisch ausgestreckten Beinen.

- 10h.33' C wird auf einen Tisch gesetzt und ihm die Nadel eingeführt behufs Injection von Curare. Es entsteht ein Krampf aber von geringerer Heftigkeit und kürzerer Dauer wie oben bei B. Sitzt gleich nach dem Anfalle aufrecht. Nunmehr Injection von 0,0003 Curare.
- 10h.45' Der bedeutende Unterschied in der Respiration dauert fort.
- 11h.—' B erhält 0,003 Brucin
C erhält 0,0025 „ + 0,0003 Curare.
- 11h.17' C spontane Zuckungen der Extremitäten während einiger Minuten. Sie sind jedoch nicht so stark, das Thier aus seiner sitzenden Lage zu bringen. Auch die Ohren zwinkern etwas, der Rücken ist gelinde eingezogen.
- 11h.21' B heftiger spontaner Krampf, der das Thier einige Schritte fortschleudert, dauert etwas über 2 Minuten.
C hat während dessen Wiederholung der Muskelunruhe von vorher, aber zum Krampf ist es bis jetzt nicht gekommen. Es sitzt in regelrechter Stellung, die Hinterbeine unter dem Bauch.
- 11h.40' B die Hinterbeine paretisch noch ausgestreckt.
C hat zweimal ziemlich viel Harn gelassen.
- 11h.41' C neigt sich mit Kopf und Rumpf, in Folge der Curarewirkung, auf die Seite, reagirt dagegen mit Erfolg und sitzt wieder in normaler Haltung.
Bei B hat die Parese nachgelassen.
- 11h.45' B Respiration 186
C Respiration 124.
- 12h.—' Beide Thiere ruhig. Respiration bietet noch denselben Unterschied dar wie zuvor.
B Temperatur im Rectum 38,8
C „ „ „ 38,4.

II.

3 Kaninchen, weiss. A 970 Gramm schwer, B 730 Gramm schwer, C, 750 Gramm schwer.

10h.20' erhält A 0,003 Brucin

B 0,002 „

C 0,002 „

2h.30' Jedem 0,002 Brucin.

3h.30' Jedem 0,002 „

4h.30' Jedem 0,003 „

5h. 7' C bekam allgemeine Streckkrämpfe, erhält dann 0,6 Milligramm Curare.

5h.30' Den beiden anderen jedem 0,002 Brucin. Bei C leichte Lähmungserscheinungen.

6h.—' Jedem 0,002 Brucin. C erhält ausserdem 0,3 Milligramm Curare.

6h.15' C Streckkrämpfe der hinteren Extremitäten von ca. 1 Minute Dauer. Dann bleibt C auf der Seite liegen. Kein Opisthotonus.

6h.17' B Streckkrämpfe, Opisthotonus, in denen es verendet.

6h.18' A Streckkrämpfe, Opisthotonus, in denen es verendet.

6h.38' C liegt eingehüllt am Boden. Beim Erschüttern kurzes Zucken. Athmung 160 in der Minute.

8h.45' Hat sich aus seiner Umhüllung losgemacht und läuft im Zimmer umher.

III.

Zwei graue Kaninchenböcke, B 1230 Gramm, C 1100 Gramm schwer.

10h.30' erhält B 0,005 Brucin

C 0,004 „

11h. 5' erhält C 0,001 Curare.

11h.12' „ B 0,005 Brucin

C 0,004 „

- 11h.28' Beide wurden angestossen. B einen heftigen Krampf
von mehreren Minuten,
11h.30' C erhält 0,0005 Curare.
11h.32' erhält B 0,0025 Brucin
C 0,002 „
11h.33' B heftiger Krampf. Tod.
C ruhig.
11h.43' C heftiger Krampf.
11h.50' C 0,002 Brucin.
11h.53' C 0,0003 Curare. Liegt zugedeckt am Boden,
ruhig.
12h.50' C richtet sich spontan auf. Respiration 150. Läuft
fort.

IV.

- Zwei graue Böcke, B 1220 Gramm schwer, C 1120
Gramm schwer.
10h.40' C erhält 0,001 Curare.
10h.58' C erhält 0,0005 „
11h.25' Beide erhalten 0,005 Brucin.
12h.—' C erhält 0,0015 Curare.
12h. 8' Beide erhalten 0,003 Brucin.
12h.10' Sie werden aus dem Korb herausgeholt.
C Krampfanfall, der aber nicht lange dauert. Als
er zu Ende, liegt das Thier gelähmt auf der Seite
und sucht fortwährend sich aufzurichten.
12h.13' B ebenfalls ein Krampfanfall, in welchem es
verendet. Er markirte sich gleich von Anfang an
als sehr heftig. C wird bedeckt.
12h.25' C Ansatz zum Krampf, d. h. kurze, ruckweise
Bewegungen der Extremitäten; ferner heftiges
Fibrilliren der Gesichtsmuskeln, vorübergehender
Stillstand der Respiration. Gleich nachher Re-
spiration circa 160 p. Minute.
12h.50' Die Zuckungen der Extremitäten dauern an. Er-

schütterung des Bodens ruft einen Anfall hervor, der aber nur durch die Krämpfe des Gesichts und das Stillstehen der Respiration sichtbar ist. Keine Streckung der Extremitäten. Respiration gleich nachher wieder 170 p. Minute.

4h.— fand ich C im Zimmer umherlaufen.

V.

Drei schwarze, seidenglänzende Kaninchen, B 1330 Gramm schwer, A 1110 Gramm schwer, C 1250 Gramm schwer.

9h. 49' Alle 3 erhalten 0,005 Brucin. C ausserdem 0,001

Curare.

10h. 3' C noch 0,0005 Curare.

10h. 4' A heftiger Anfall, der es vorwärts schleudert.

10h. 5' B ebenfalls einen heftigen Anfall, in dem es verendete.

C ist ruhig, zuckt zuweilen.

10h. 17' C erhält 0,0005 Curare.

C bleibt ruhig auf einer Stelle hocken, zuckt, wenn Geräusch entsteht, aber zum Krampf kommt es nicht. Auch bei A entsteht kein Krampf mehr. Es wird eher mobil als C, das noch bis 12 Uhr ruhig auf einem Flecke verharret, wo ich es ohne Spur eines Anfalles am Rücken aufheben und forttragen konnte.

VI.

Zwei Kaninchen, B 1100 Gramm schwer, weiss-grau, C 970 Gramm schwer, weiss-schwarz.

10h. 15' erhält B 0,005 Brucin

C 0,0044 Brucin + 0,001 Curare.

10h. 23' B verfällt in einen heftigen Krampf.

10h. 24' erhält C 0,00025 Curare.

10h. 25' B verfällt nochmals in einen heftigen Krampf, der mehrere Minuten andauert.

C sitzt vollständig ruhig da.

10h.32' B ein dritter, sehr starker Anfall.

10h.34' B verendet.

C hat bis 11 Uhr 40 Min. keine Spur von einem Krampfanfall gezeigt, läuft munter umher und zeigt keine Spur einer krankhaften Erscheinung.

VII.

Zwei weisse Kaninchen, B 1870 Gramm schwer, C 1770 Gramm schwer.

10h.50' erhält B 0,011 Brucin

C 0,0105 Brucin + 0,001 Curare.

11h. 5' C ist etwas unruhig, leichte Zuckungen beim Versuch zu laufen. Athmung ist bei beiden sehr jagend. B bekommt Zuckungen.

11h.10' C erhält noch 0,001 Curare. Beide zeigen leichte Zuckungen, sind unruhig.

11h.15' Beide bekommen einen ziemlich heftigen Anfall.

11h.18' C bekommt einen leichten Anfall.

B sitzt ruhig da.

11h.20' B wird plötzlich durch einen Krampfanfall etwa zwei Fuss weit fortgeschleudert, Opisthotonus, Krämpfe ohne Unterbrechung, Pupille ist sehr weit.

11h.21' B todt.

11h.25' C wird auch durch einen Krampf weggeschleudert, Krämpfe nicht so andauernd, während der krampf-freien Intervalle respirirte es kräftig, liegt auf der Seite.

11h.28' C hebt den Kopf in die Höhe, versucht aufzustehen, setzt sich die Hinterbeine in normaler Weise unter dem Bauche.

11h.35' C versucht umherzukriechen.

Bis 1 Uhr trat kein Krampfanfall mehr auf. Es bestand aber noch etwas gesteigerte Erregbarkeit, doch konnte man das Thier, ohne Anfälle hervorzurufen, in die Höhe heben.

Wenn ich einen zusammenstellenden Ueberblick über die Resultate meiner Versuche gebe, so bietet sich folgendes:

Versuch I. B heftige Krämpfe bis zum Opisthotonus sich steigernd. C (d. i. das mit Curare behandelte Thier) schwächere, kürzere Krampfanfälle.

Versuch II. A verendet, ebenso B, C einige leichte Krämpfe, munter.

Versuch III. B verendet, C nicht.

Versuch IV. B verendet, C nicht.

Versuch V. B verendet, A heftiger Krampfanfall, C nur ganz geringe Zuckungen.

Versuch VI. B verendet, C keine Spur eines Anfalles gezeigt.

Versuch VII. B verendet, C. nicht.

Der folgende Versuch zeigt uns das Curare nebst der künstlichen Athmung in Thätigkeit gegen die Brucin-Vergiftung. Er hat demnach nicht den theoretischen Werth für unsere Frage wie die vorstehenden. Weil aber bei central erregten Krämpfen die künstliche Athmung neben Curare am kranken Menschen ganz bequem angewendet werden kann, so hat er noch ein practisches Interesse.

VIII.

Zwei weisse Kaninchenböcke, B 1180 Gramm schwer, C 1120 Gramm schwer.

9h.40' erhält B 0,0040 Brucin

C 0,0038 „

10h. 5' erhält C 0,0004 Curare. Beide Thiere sitzen in sehr gespannter Haltung.

10h.12' erhält C 0,0002 Curare.

- 10h.15' erhält B 0,0020 Brucin
C 0,0019 „
- 10h.25' erhält B 0,0020 „
C 0,0019 „ + 0,0004 Curare.
- 10h.30' B zuckt seit einiger Zeit spontan zusammen, alle
20—30 Secunden. Die Hinterbeine werden nun
passiv ausgestreckt. Heftiger bis 2 Meter vor-
wärts schnellender Krampf. Bei C die nämliche
Procedur, nur ganz leichter Beginn des Krampfes.
- 10h.38' erhält C 0,0003 Curare.
- 10h.39' C heftiger spontaner Krampf ohne Ortsbewegung,
bleibt auf der Seite liegen. B zuckt bisweilen
spontan, sitzt dann ruhig.
- 11h. 5' Beide liegen passiv gestreckt da.
B verfällt in einen heftigen Krampf, in dem es
verendet. C verfällt ebenfalls in einen heftigen
Krampf bis zu anscheinendem Athemstillstand.
Es wird deshalb die Compression des Thorax
mit einer Hand gemacht. Es erholt sich wieder,
liegt in Curareparese auf der Seite bis 11 Uhr
45 Min., wo es sich freiwillig erhebt.

IX.

Leider habe ich auch einen Versuch zu registriren,
in welchem das Curare ohne jegliche Wirkung blieb. Ob
das darauf beruhte, dass die beiden verwendeten Thiere
vom selben Wurf individuell zu verschieden waren — die
Hautfarbe z. B. war eine verschiedene; das eine war
grau, das andere gelb —, oder darauf, dass die benutzte
Curare-Lösung, welche schon mehrere Monate gestanden
hatte, indifferente oder sogar schädliche Zersetzungspro-
ducte enthielt, kann ich nicht entscheiden. Die Curare-
Lösung war nämlich dick erfüllt von dem später zu be-
schreibenden Pilz.

Zwei Kaninchen, B 1580 Gramm schwer, grau, C
1750 Gramm schwer, gelb.

10h.40' erhält B 0,009 Brucin

C 0,01 „ + 0,0025 Curare.

10h.50' B ist unruhig, bekommt leichte Zuckungen in den Extremitäten.

10h.55' B bekommt stärkere Zuckungen, sitzt krampfhaft aufgerichtet.

11h.—' B bekommt einen Krampf, der es fortschleudert, Opisthotonus. Es verendet.

11h. 5' C bekommt leichte Zuckungen, streckt die Vorder- und Hinterläufe aus. Es legt sich auf die Seite. Die künstliche Respiration wird eingeleitet, ohne Erfolg. Das Thier verendet. Es ist zu keinem Opisthotonus gekommen.

Das Curare als Präparat.

Im Anfange dieser Arbeit habe ich einen Bericht von Appun citirt, in welchem er mittheilt, aus welchen Pflanzen das Curare von seinem Indianer Tenaqua bereitet wurde. Ausser den drei Strychnos-Arten nennt er noch verschiedene Rinden und Wurzelstöcke, die er zur Bereitung benutzte, so dass das Präparat aus mehr wie zehn verschiedenen Pflanzen bereitet wurde, von denen jedoch nur die drei Strychnos-Arten die Wirkung des Curare besitzen, wie sich Appun durch Versuche überzeugt hat. Aehnliche Mittheilungen über die complicirte Zusammensetzung des Curare haben wir auch von Alex. von Humboldt und anderen Reisenden der Tropen.

Es ist klar, dass ein so complicirtes Präparat auch ganz unsicher in der Zusammensetzung ist, zumal da es von diesen ungebildeten Völkern hergestellt wird. Zudem ist noch das Curare der verschiedenen Gebiete in Hinsicht der Wirksamkeit verschieden.

Aus der complicirten und unsicheren Zusammensetzung, sowie aus der verschiedenen Güte der einzelnen im Handel sich befindlichen Arten lassen sich die verschiedenen Erfolge bei Versuchen wohl erklären, und es kann deshalb nicht wundern, wenn der eine Forscher bei einer Dosis, sei es physiologische, sei es therapeutische Wirkung sah, von der ein anderer gar nichts bemerkte.

Zu dieser Unsicherheit in der Zusammensetzung kommt noch die leichte Verderbniss sowohl des Präparates selbst als auch der Lösung desselben. So kaufte Herr Professor Binz vor einigen Jahren für das hiesige pharmakologische

Institut ein Curare, das, wie er sich durch Versuche überzeugte, von ausgezeichnet sicherer und schneller Wirkung war. Dasselbe, vollkommen trocken, wurde in einem Gläschen, das mit einem gut schliessenden Glasstöpsel verschlossen war, in einem ganz trockenen Schranke aufbewahrt. Lösungen, die ich für Versuche herstellte, ergaben, dass das Präparat bedeutend an Wirksamkeit eingebüsst hatte. Ein gleiches gilt von den Lösungen, die längere Zeit aufbewahrt werden. Von derselben Lösung, von der früher $\frac{1}{10}$ mgr. einen Frosch lähmte, mussten jetzt, um diese Wirkung zu erzielen, 5 mgr. angewandt werden.

Worauf die Verderbniss des Curare bei längerer Aufbewahrung beruht, war nicht ganz klar. Auffallend war, dass sich bei Lösungen, die gut filtrirt und wohl verschlossen sind, Trübungen und Niederschläge bilden.

Um diesen Niederschlag zu untersuchen, machte ich eine Lösung mit kochendem, destillirtem Wasser, filtrirte dieselbe sorgfältig und stellte sie wohl verschlossen an einen ruhigen Ort. Nach einiger Zeit zeigte sich ein geringer bräunlicher Niederschlag, der bald bedeutend zunahm und den Boden des spitzen Glases bedeckte. Die Flüssigkeit wurde durch eine Pipette abgehoben und der Niederschlag bei starker Vergrösserung untersucht. Er bestand:

1. aus Schollen und Fasern, welche entweder mit durch das Filter hindurchgegangen zu sein schienen, oder, was bei ihrer Grösse und Ausdehnung wahrscheinlicher ist, später entstandene, faserige Niederschläge waren; dann aber

2. hauptsächlich aus kleinsten, rundlichen Körnchen. Die Mehrzahl schwamm vereinzelt in der Flüssigkeit umher. Solche, die zu zweien aneinander gereiht waren, sah man häufig. Eine gradlinige Aneinanderreihung zu dreien war ebenfalls mehrfach vorhanden.

Ohne Zweifel hatten wir es mit einer starken Pilz-

bildung in dem Präparat zu thun. Selbstständige Beweglichkeit bot kein einziges der Elemente dar.

Der mikroskopisch untersuchte Niederschlag ist absolut unlöslich in Alkohol, in Aether und in Salzsäure. Einmal hatte sich der Niederschlag in einer Lösung von 2 auf 100 binnen wenigen Wochen so stark entwickelt, dass ich ihn mit der Pincette in einer Ecke des viereckigen Fläschchens ergreifen und ausziehen konnte. Beim Zerpfeifen bot er deutliche Pilzfäden dar, welchen an allen Seiten die massenhaften Körnchen aufsaßen. Da ich jedoch an diesem Präparat die Species nicht genau bestimmen konnte, weil die Fäden durch das Abheben mit der Pincette zerrissen worden waren, so machte ich mir ein neues Präparat, der Art, dass ich einige Tropfen einer Curare-Lösung auf ein Objectglas brachte, mit einem Deckgläschen bedeckte und unter einer feuchten Glasglocke in ein warmes Zimmer an einen ruhigen Ort stellte. Nach einiger Zeit hatten sich Pilze gebildet, die, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, der von Fresenius — Beiträge zur Mykologie 1850—1863 — Seite 15 beschriebenen und Tafel II Fig. 12 gezeichneten „*Botrytis interrupta*“ vollständig gleich waren.

„Sie stellen braune, meist einfache, etwas knicartig gebogene Fäden dar, deren grössere obere Hälfte eine, an der Basis unterbrochene Aehre graugelblicher Sporenhäufchen bildet. Sporen eiförmig und elliptisch, $\frac{1}{30}$ — $\frac{1}{70}$ mm gross.

Die Höhlung eines dicken Allium-Stengels dicht überziehend.

Die Sporen sitzen auch bei dieser Art sowohl am Ende des Fadens, als in seinem Verlauf, wo deren vorkommen, auf sehr zarten, oft dichotomen Aestchen, welche aber bei Berührung mit Wasser verschwinden und nur die warzenartigen Vorsprünge, an denen sie ansassen, zurücklassen.

Die Sporenknäuel stellen an der oberen Hälfte des

Fadens eine ziemlich dichte Aehre dar; sie sind sehr genähert und man zählt deren am ganzen Faden bis zu 10—15. Die untersten Knäuel sind kleiner und lockerer gestellt. Gegen die Spitze des Fadens kommt auch wohl noch ein kurzer stumpfer Ast vor.“

Es ist klar, dass die massenhafte Pilzbildung in einem solchen Präparat nicht geschehen kann ohne eine wesentliche Veränderung der in der Flüssigkeit aufgelösten Körper.

Das hat man seit lange eingesehen und sich deshalb bestrebt, die wirksame Substanz des Curare chemisch rein und haltbar darzustellen. Leider ist das bis jetzt nicht gelungen.

Der Erste, welcher es unternahm, scheint Buchner sen. in München, Toxikologie 1827. S. 249, gewesen zu sein. Es folgten dann 1830 in Frankreich Boussingault und Roulin; in Petersburg, wie ich aus der Arbeit von Pelikan ersehe, J. Trapp, und in Berlin Heintz. Sämmtliche erhielten ein Präparat, welches sie Curarin nannten, aber es war stets amorph, unbeständig und verschwand in Folge dessen alsbald wieder von der Bühne.

Da traten im Jahre 1865 Preyer und Cl. Bernard mit Publikationen über das nun endlich glücklich dargestellte Curarin hervor.

In den Sitzungsberichten der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Bonn im Jahre 1865 veröffentlicht Preyer über das Curarin unter anderem Folgendes:

„Das reine Curarin, sei es nun aus Chloroform oder sonst einem Lösungsmittel unter der Luftpumpe krystallisiert, oder sei es aus absolutem Alcohol mit absolutem Aether gefällt, zerfließt an der Luft, wenn nur die geringste Spur von Feuchtigkeit zugegen ist, zu öligen Tropfen und färbt sich mehr oder weniger braun. Es ist daher zu pharmaceutischen Zwecken wenig geeignet, da es sich auch in Lösung zu leicht zersetzen wird. Auch das krystallisirte salzsaure Curarin zersetzt sich leicht und

ist zerfliesslich. In wohl verschlossenen Flaschen wird es in wässriger Lösung sehr bald schimmelig, wenn nur eine Spur Luft zugegen ist und das Präparat dem Lichte ausgesetzt wird. Am geeignetsten zu officinellen Zwecken scheint mir das schwefelsaure Curarin zu sein, das beständiger ist und nach meinen Versuchen in seiner Wirkung vom salzsauren nicht abweicht. Man stellt es aus diesem mittels schwefelsaurem Silber dar und bewahrt es in wohlverschlossenen undurchsichtigen Gefässen in wässriger Lösung auf, da alkoholische Lösungen zu subcutanen Injectionen nicht verwendet werden dürfen.“

Die chemischen Mittheilungen von Preyer über das von ihm dargestellte Curarin sind 1878 von Th. Sachs stark angegriffen worden. Wer sich für die Einzelheiten interessirt, wolle sie in Liebigs Annalen der Chemie Band 191 Seite 254 nachsehen, wo sie als Auszug aus der von der medicinischen Facultät zu Heidelberg preisgekrönten Abhandlung von 1872 veröffentlicht sind.

Preyer hat sich in No. 51 der Wiener klinischen Wochenschrift 1879 gegen diese Darstellung vertheidigt, wobei er besonders betont, dass er für das Curarinum sulfuricum des Handels keinerlei Garantie gegeben habe und darum keinerlei Verantwortung für dasselbe trage.

Da dem pharmakologischen Institut durch die Güte des hiesigen Apothekers Dr. Lauffs von dem Curarinum sulfuricum des Handels mehrere Centigramm zur Verfügung gestellt wurden, so machte ich mit diesem einige Versuche.

Ungefähr 0,01 Curarinum sulfuricum wurde in 2 ccm. Wasser gelöst und von dieser Lösung einem kräftigen Frosche eine halbe Spritze, entsprechend ungefähr 2,5 mg subcutan injicirt, 11 Uhr 55 Min. Um 12 Uhr war der Frosch vollständig gelähmt.

Der Rest des schwefelsauren Salzes sollte zur Gewichtsbestimmung hinsichtlich seines Aschenrückstandes benutzt werden. Dieser Theil, 0,025 Curarinum sulfuricum,

wurde im bedeckten Platintiegel vorsichtig verbrannt. Es blieb keine Spur von Rückstand übrig.

Nach einer Mittheilung von Dr. Schulz an mich hatte dieser einige Wochen vorher eine ganz kleine Quantität des schwefelsauren Curarins im Platintiegel verascht und dabei einen compacten, farblosen Rückstand erhalten, welcher mit molybdänsaurem Ammoniak auf das deutlichste die Reaction der Phosphorsäure gab.

Jedenfalls geht aus diesen Erfahrungen betreff des von Preyer empfohlenen Sulfates hervor, dass das im Handel befindliche Curarin von ungleicher Beschaffenheit ist.

Einige Wochen später wurde mir von Herrn Prof. Binz ein drittes Präparat von schwefelsaurem Curarin zur Untersuchung übergeben. Es stammt aus der nämlichen Quelle wie die beiden vorigen. Ich prüfte es mikroskopisch, indem ein Körnchen desselben unter dem Deckglas leicht zerdrückt wurde. Unter Hartnack No. 3 Ocular 2 zeigte das Präparat grosse und kleine Bruchstücke von durchscheinender, aber durchaus unregelmässiger Gestalt. Nirgends war auch nur die Andeutung einer Krystallform zu gewahren.

Dem Präparat wurde darauf ein Tropfen destillirtes Wasser zugesetzt. Es löste sich darin im Augenblicke bis auf einige Ueberreste feinsten Art, welche unzweifelhaft von Gewebstückchen einer Pflanze herrührten.

Das Präparat wurde sodann der freiwilligen Verdunstung überlassen, um zu sehen, ob sich dann Krystallformen aus dem angeblich schwefelsauren Curarin gewinnen liessen. Aber nachdem alles Wasser verdunstet war, zeigte sich von Krystallisation in der zurückgebliebenen Masse keine Spur.

Es wurde sodann eine zweite Probe in der Weise gemacht, dass ein Körnchen Curarinum sulfuricum in destillirtem Wasser auf dem Objectgläschen, ohne Deckgläschen gelöst und so der freiwilligen Verdunstung über-

lassen wurde. In ihm war später ebenfalls keine Andeutung von Krystallen zu gewahren. Unter dem Mikroskop bildete das Ganze eine fast gleichmässige, gelbe Lack-schicht, welche mit feinen Rissen in der gewöhnlichen Weise durchsetzt war, an einzelnen Stellen sich nur dadurch unterscheidend, dass die Schicht sich mehr oder weniger dünn ausgebreitet hatte.

In beiden Präparaten, dem jetzigen und dem früheren, waren vereinzelte, kleinste Krystalle zu gewahren, welche die bekannte Briefcouvertform des oxalsauren Ammoniak zeigten. Von der chemischen Zusammengehörigkeit derselben mit der Masse des Extracts konnte keine Rede sein.

Wenn wir Alles betrachten, was sich bei dieser Untersuchung des im Handel befindlichen „Curarinsulfat“ ergibt, so müssen wir unser Urtheil dahin zusammenfassen:

Das „Curarinsulfat“ des Handels besteht aus zweierlei unwillkürlich dargestellten Sorten. Die eine hat als Grundlage Krystalle einer phosphorsauren Erde, die mit amorphem Curare-Extract überdeckt sind. Das andere enthält keine unverbrennbaren Rückstände, sondern besteht aus einer curarinhaltigen amorphen Masse, deren Wirkung die des käuflichen Curares nur wenig übertrifft.

Man darf sich die Verschiedenheit dieses Resultates vielleicht so erklären, dass der Curareauszug das eine Mal mit einer Knochenkohle behandelt wurde, welche noch etwas phosphorsauren Kalk enthielt, der durchging und amorphes Curarin mit sich führte. Das zweite Mal hatte der Darsteller, wenn er Kohle überhaupt verwendete, eine vorher durch Salzsäure vollständig ausgelaugte Kohle vor sich, und das durchgehende „Curarinsulfat“ war eben die ganz verbrennbare, aber unter dem Mikroskop amorphe Masse.

Anwendungsweise des Curare.

Ich glaube, dass das vorher Vorgeführte genügend beweist, dass man im Stande ist, durch Curare spinale Krämpfe zu unterdrücken oder doch zu verringern. Wenn man die künstliche Respiration dabei mit in Betracht zieht, so lässt sich auch die aus dem Medicament entspringende Gefahr verdrängen, vorausgesetzt, dass man nicht mit solchen Dosen Curare operirt, welche eine Herzlähmung bedingen. Es wird aber doch nothwendig sein, einige Massregeln in der Praxis genau zu befolgen, wenn man etwas erreichen will.

Zuerst wiederhole ich, was bekannt ist, dass von einer Darreichung des Pfeilgiftes durch den Magen keine Rede sein kann. Die Wirkung ist wegen der ungleichen Aufsaugung und der raschen Ausscheidung von hier aus zu unsicher. So berichtet unter anderen J. Polli in „Expériences sur l'action du Curare“ Lugano 1861 S. 9:

„Ich liess den Hund (welchen er einige Tage vorher mit kleineren Quantitäten von 1–3 Decigramm Curare, jedoch ohne Erfolg, gefüttert hatte,) zwei Tage lang ruhig, dann reichte ich ihm 2 Gramm Curare auf einmal; er verschlang es sehr gut, und ich bemerkte gar keine sichtbare Wirkung hiervon.

Ich liess den Hund noch zwei Tage in Ruhe und brachte ihm dann durch eine Schulterwunde ein einziges Centigramm Curare bei. Der Hund starb in 30 Minuten.

Derselbe Hund, der sehr gut die Dosis von 2 Gramm Curare durch den Mund vertrug, wurde also durch eine zweihundertmal kleinere Dosis, die ihm durch eine Wunde beigebracht wurde, getödtet!“

Offenberg hat bereits Vorschriften für die Anwendung des Curare gegeben. Er sagt:

1. „Der Arzt soll, seit er einen von einem wuthkranken Thiere Gebissenen behandelt, eine Lösung von Curare, die er an Fröschen erprobt hat, stets vorrätig haben.

2. Beim Ausbruch der Lyssa soll er Gaben, die den Lyssakrämpfen proportional sind, geben, bis sie zu Lähmungserscheinungen führen. Alles muss zur künstlichen Athmung vorbereitet werden.“

Die erste Angabe von Offenberg scheint mir nach meinen Erfahrungen nicht genügend zu sein. Vielmehr wird es nöthig sein, die vorrätige Lösung von Zeit zu Zeit zu prüfen, da sie leicht an Wirkung verliert. Ebenso ist sie, während sie beim Menschen angewendet wird, noch einmal bei Fröschen oder Kaninchen zu versuchen. Die Lösung ist in einem gut verschlossenen Glase, an einem dunklen kalten Orte aufzubewahren, damit durch diese Vorsorge soviel wie möglich die durch die Pilzbildung hervorgerufene Verderbniss verhindert werde.

Versuche Anderer an Thieren.

Ich habe vorher erwähnt, dass mehrfach die Meinung herrsche, es sei nicht möglich, allgemeine Krämpfe durch das nur peripher wirkende Curare zu hemmen. Eine Zusammenstellung über diesen Punkt finde ich in der Arbeit von Richter: „Die Wirkung des amerikanischen Pfeilgiftes und der künstlichen Respiration bei Strychnin-Vergiftung“, Henle u. Pfeuffer (3) XVIII. 76—128, sowie in den „Mittheilungen aus dem pharmakologischen Institut der Wiener Universität“ von Dr. Carl von Schroff jun. 1872.

Von diesen wird als der Erste, der Curare gegen Strychnin-Vergiftung empfahl, Thiebeaud genannt, dann Harley, ferner Vella von Turin. Letzterer, der zuerst Versuche mit Curare an Säugethieren, die er durch Strychnin vergiftete, anstellte, glaubte sogar, nach seinen

Versuchen zu schliessen, bei gehörigen Vorsichtsmassregeln die Wirkung des einen Giftes durch die des andern neutralisiren zu können.

Von einer grossen Zahl von Forschern wird aber auch das Curare bei Strychnin-Vergiftung als gar nicht wirksam bezeichnet. Hier sind zu nennen Pelikan, Vulpian, Maroni, dell'Acqua und der oben genannte Schroff jun. Die Versuche von Letzterem ergaben stets ein negatives Resultat, indem weder nachfolgende, noch gleichzeitige, noch vorausgehende Applikation von Curare die Strychnin-Krämpfe aufhob, vielmehr die Wirkung des Curare der des Strychnins noch längere Zeit nachfolgte und schliesslich den Tod herbeiführte.

Richter, der bei seinen vielen Versuchen über diesen Gegenstand bald negative, bald positive Resultate erzielte, glaubte jedoch, dass man die Strychnin-Vergiftung durch Curare — aber durch lähmende Dosen — und durch gleichzeitige künstliche Respiration ganz sicher aufheben könne.

Aus den negativen Resultaten, welche die verschiedenen Forscher bei ihren Versuchen erzielt haben, scheint es mir gleichwohl nicht berechtigt zu sein, schliessen zu dürfen, dass das Curare bei allgemeinen Krämpfen ohne Erfolg sei. Denn sämmtliche Forscher bedienten sich bei ihren Experimenten zur Erzeugung von Krämpfen des Strychnins, das für solche Versuche nicht passend ist.

Um den Werth irgend einer Methode zu prüfen, ist es wissenschaftlich nicht zulässig, dieser Methode beim ersten Male schon die ungünstigsten Bedingungen zu bieten. Dies geschieht hier bei der Anwendung des Strychnins, eines Mittels, das man in der Tragweite seiner Wirkung so wenig in der Hand hat.

Hätte man z. B. zu prüfen, ob Wolle in Form eines gewöhnlichen Gewebes gegen Kälte schütze, so würde man diesen Versuch nicht bei einer Temperatur des gefrierenden Quecksilbers und heftig bewegter Luft anstellen,

denn unter solchen Umständen würde sich das Schutzmittel nur sehr schlecht bewähren, und ein voreiliger Experimentator würde den Schluss ziehen, Wolle schütze nicht gegen Kälte, man erföre, auch wenn man mit ihr bedeckt sei. Der richtig angelegte Versuch bringt das zu erprobende Schutzmittel auf die Haut, wenn diese sich nicht unter excessiven Umständen befindet und zieht aus dem dann hervorgehenden Befunde seine für dieses Beispiel bekannten Schlüsse.

Das Brucin dessen ich mich bediente, scheint mir für solche Versuche viel mehr am Platze zu sein. Dasselbe erzeugt nämlich Krämpfe, die hinreichend stark sind, ja sogar, wie meine Versuche zeigen, den Tod herbeizuführen im Stande sind. Dann hat es aber vor Strychnin den Vorthail, dass seine Wirkung nicht ganz so plötzlich und heftig auftritt, und wegen des schnelleren Ausscheidens nicht so lange anhält.

Auch hätte ich vielleicht die Ammoniaksalze, die eine erregende Wirkung auf das Rückenmark ausüben, anwenden können. Da dieselben jedoch auch gleichzeitig auf das Gehirn einwirken, so hätte letztere Wirkung leicht unbequeme und störende Complicationen hervorbringen können.

Das Coniin.

Der wirksame Inhalt von *Conium maculatum*, dem *χάυνιον* der Alten, an dessen frischem Saft Sokrates starb, passt aus guten Gründen hierher. Das Coniin ist ein Alkaloid, welches wie das Curarin keinen Sauerstoff enthält, und ferner stehen sich beide Körper in ihrer Wirkung sehr nahe. Lähmung der peripheren motorischen Nerven an erster Stelle ist dem Curarin eigen, und von dem Coniin wissen wir bereits aus der Schilderung des Todes des Sokrates, dass seine Wirkung ebenfalls an den äussersten Punkten des Körpers beginnt und von dort aus nach oben weiter rückt.

Das Coniin ist viel bearbeitet worden, hat aber oft Widersprüche in den Resultaten geliefert. Es mag das daher rühren, dass das reine Alkaloid eine flüssige, flüchtige und an der Luft ziemlich bald sich zersetzende Substanz ist, welche natürlich je nach dem Grad ihrer Zersetzung verschiedene Erfolge haben muss. Ich benutzte deshalb die Gelegenheit, welche sich mir im hiesigen pharmakologischen Institut darbot, ein neues Präparat, bromwasserstoffsäures Coniin, auf seine Wirksamkeit zu prüfen. Dasselbe bildet grosse prismatische Krystalle, die vollkommen luftbeständig sind und sich in Wasser gut lösen. Benutzt wurde zu den ersten Versuchen eine Lösung von 0,58 in 10,0 Wasser.

Um zuerst die Kraft des Präparates zu prüfen, wurde einem Kaninchen von 230 Gramm um 11 Uhr 47 Min. 0,03 subcutan beigebracht. 6 Minuten später lag das Thier vollkommen gelähmt auf der Seite, hatte ein paar kurze

vom Stillstand der Athmung herrührende Krämpfe und verendete sogleich.

Herr Dr. Schulz überliess mir folgenden Versuch, welchen er früher schon behufs eigener Unterrichtung in der Frage angestellt hatte.

3 mittelgrosse Kaninchen vom selben Wurf, R W G.

10h.45' R erhielt 0,0015 Coniinum hydrobromatum subcutan

W „ 0,0030 „ „ „

G „ 0,0045 „ „ „

10h.55' G liegt platt auf dem Bauch, die Hinterläufe von sich gestreckt, zieht dieselben beim Anfassen wieder an sich.

Bei allen drei Thieren ist die Respiration sehr beschleunigt, mit weiten Excursionen der Bauchmuskulatur.

10h.59' G deutliche Erweiterung der Pupillen, zieht die Hinterläufe spontan an den Leib.

11h. 2' G liegt vollständig flach auf dem Bauch, und macht, wenn angestossen, nur mühsame schleppe Fortbewegungen.

R zittert.

11h.10' Alle Thiere zeigen ausgesprochene Mydriasis.

R bewegt sich unbeholfen; es zeigt sich beginnende Lähmung der Extremitäten.

11h.24' W kriecht noch munter umher.

11h.35' haben sich die Thiere sämmtlich wieder erholt.

Man sieht aus vorstehenden Versuchen, was ja auch aus den Symptomen beim Menschen hervorgeht, dass dem reinen Coniin keine krampfmachenden Wirkungen zuzukommen scheinen. Um so auffallender ist die Behauptung Guttman's, dass die mit Coniin vergifteten Thiere Krämpfe bekämen, ferner, dass diese Krämpfe nicht, wie man bisher geglaubt habe, Respirationskrämpfe seien, denn dann müssten sie bei der künstlichen Respiration ausbleiben, was aber nicht geschehe.*)

*) Berliner klin. Wochenschr. 1866. S. 44. 55. 71. 81.

Allerdings haben bei seinen Versuchen die mit Coniin vergifteten Thiere trotz der künstlichen Respiration Krämpfe bekommen, wie folgender Versuch, den ich wörtlich wiedergebe, zeigt:

„Grosses Kaninchen. Ein Tropfen Coniin unter die Rückenhaut.

2 Min. Das Thier ist matt, kann sich nicht fortschleppen.

8 Min. Hintere Extremitäten paretisch.

9 Min. An den hinteren und vorderen Extremitäten schwache Convulsionen. Respiration dyspnoetisch. Sofort wird die künstliche Respiration eingeleitet bei eröffnetem Thorax.

25 Min. Das Thier ist noch nicht ganz gelähmt; reagirt auf jeden sensibeln Reiz. Herz schlägt rhythmisch fort.

30 Min. Trotz der rhythmisch zugeführten Luft fast fortdauernd Muskelzuckungen, von denen fast kein Körpertheil ausgeschlossen bleibt.

35 Min. Es tritt Ruhe ein. Die Lähmung ist nicht vollkommen. Das Thier blinzelt auf sensible Reize. Wird die Haut gekneift, so erfolgen schwache zitternde Reactionen in den Extremitätenmuskeln. — Herz schlägt rhythmisch fort.

43 Min. Wird die künstliche Respiration unterbrochen, dann kommen spontane Athembewegungen wieder. Nochmals Injection von $1\frac{1}{3}$ Tropfen unter die Bauchhaut.

45 Min. Schwache Convulsionen.

55 Min. Bis jetzt fast ohne Unterbrechung Convulsionen in allen Körpermuskeln.

1 Stunde 13 Min. Bis jetzt Ruhe, die Convulsionen kommen wieder, sind aber sehr schwach.

1 Stunde 25 Min. Lähmung ganz vollständig. Pupille reactionslos. Wird die künstliche Respiration unterbrochen, so erscheinen keine Athembewegungen mehr. — Herz schlägt rhythmisch fort.

2 Stunden 30 Min. Das Herz schlägt rhythmisch und kräftig fort, wiewohl das Thier schon über eine Stunde vollständig gelähmt ist.“

Bei noch zwei anderen, ebenso angestellten Versuchen, zeigten sich die nämlichen Erscheinungen.

Aus diesen Versuchen machte er die oben schon angeführten Schlüsse.

Ich glaube jedoch, dass Guttman nicht berechtigt ist, diese Krämpfe auf Rechnung des Coniin zu setzen, vielmehr scheinen mir dieselben durch die gewaltigen Eingriffe bei den Versuchen hervorgerufen zu sein. Er eröffnete nämlich, um die künstliche Respiration einzuleiten, den Thorax, wobei natürlich sehr viele Nervenfasern durchschnitten wurden, eine Verletzung, die an sich schon im Stande ist, durch Reflexwirkung Krämpfe hervorzurufen, die in ihrer ganzen Tragweite überhaupt nicht zu bestimmen ist. Sodann konnte auch die Kälte bei dem mit geöffnetem Thorax ganz unbedeckt daliegenden Thiere ihre Wirkung auf die Gefäße entfalten. Starke Abkühlung des Blutes contrahirt die Arterien, macht die Nervencentren blutarm, und dadurch entstehen, wie sattsam bekannt ist, allgemeine Krämpfe.

Aus solchen Versuchen, die unter den möglichst schlechten Bedingungen angestellt wurden, dann noch zu schliessen, dass Krämpfe, die bei einem durch Coniin vergifteten Thiere auftreten, von diesem herrühren, ist unstatthaft.

Um zu zeigen, dass Coniin keine Krämpfe hervorrufft, und dass die beim Verenden des Thieres auftretenden Zuckungen nur Respirationszuckungen sind, stellte ich folgenden Versuch an:

Zwei graue Kaninchen, von demselben Wurf, das eine, W, 2360 Gr. schwer, das andere G 2180 Gr. schwer.

G wurde aufgebunden, die Tracheotomie gemacht. In die Trachealwunde wurde sodann das längere untere

Ende einer Y-förmigen Glasröhre eingeführt, während der eine Arm des oberen Endes mittelst eines Gummischlauches mit einem Blasebalg in Verbindung stand. Das Thier wurde mit mehreren Tüchern bedeckt, um einen Wärmeverlust des Thieres zu verhindern.

3 h. 45' Beide Thiere erhalten subcutan 0,024 Coniinum hydrobromatum.

3 h. 50' Beide erhalten dieselbe Dosis.

4 h. 5' „ „ „ „

4 h. 35' „ „ „ „

4 h. 55' „ „ „ „

4 h. 58' W wird ruhig, Lähmungen, namentlich der hinteren Extremitäten treten ein, liegt auf dem Bauch, Athmung ist sehr jagend.
G athmet ganz ruhig.

5 h. 20' Bei W haben die Lähmungserscheinungen nachgelassen. Beide erhalten 0,024 Coniinum hydrobromatum.

5 h. 30' Bei G wird die Athmung oberflächlich, deshalb die künstliche Respiration eingeleitet.
W liegt auf dem Bauch, mit dem Kopf auf dem Fussboden, Athmung ist sehr frequent.

5 h. 45' Beide 0,024 Coniinum hydrobromatum.

5 h. 55' Bei G wird die künstliche Respiration weggelassen.
W ist nicht im Stande, sich zu bewegen.

6 h. 5' Beide 0,024 Coniinum hydrobromatum.

6 h. 15' G hört auf zu respiriren, die künstliche Athmung wird eingeleitet.

W liegt vollständig ausgestreckt auf dem Boden. Auf die Seite gelegt, bleibt es einige Zeit liegen, wirft sich dann wieder auf den Bauch. Respiration ist sehr oberflächlich.

6 h. 35' Beide 0,024 Coniinum hydrobromatum.

6 h. 45' Beide 0,048 „ „

7 h. — W auf die Seite gelegt, bleibt ruhig liegen.

7 h. 5' Beide 0,024 Coniinum hydrobromatum.

7 h. 30' W einige kurze klonische Krämpfe. Es verendet.
 7 h. 50' Bei G wird die künstliche Respiration ausgesetzt.

Es treten bald nachher einige leichte fibrilläre
 Zuckungen an den Extremitäten auf. G verendet.

Dieser Versuch zeigt also, wie auch die beiden schon
 oben angeführten Versuche von Herrn Dr. Schulz und
 mir, dass das Coniin keine krampfmachende Wirkung
 besitzt, sodann aber auch, dass die kurz vor dem Ver-
 enden auftretenden Krämpfe wirkliche durch Dyspnoe
 bedingte Respirationszuckungen sind, da sie sich durch
 die künstliche Respiration unterdrücken lassen.

Die völlige Abwesenheit eines brauchbaren Curarins
 und die sehr verwandte Wirkung des chemisch zuverlässigen
 bromwasserstoffsäuren Coniins fordern dringend
 auf, letzteres Präparat klinisch überall zu versuchen, wo
 ersteres indicirt erscheint. In der Literatur liegen auch
 bereits einige Fälle vor, in welchen frischer Schirliungssaft
 einen sehr wirksamen Einfluss auf krampfhaft erregte
 Muskeln äusserte. Ich verweise in der Beziehung auf den
 Artikel „Coniin“ von H. Schulz in der von Eulenburg
 herausgegebenen „Real-Encyclopädie der gesammten
 Heilkunde“ 1880.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Theodor Braun, katholischer Confession, zu Wipperfürth am 29. December 1854. Mein Vater, Gustav Braun, wurde mir im September 1874 durch den Tod entrissen; meine Mutter, Catharina, geb. Baumbicker, erfreut sich einer sehr guten Gesundheit.

Nachdem ich den ersten Unterricht in den Elementarschulen meiner Vaterstadt genossen, besuchte ich das dortige Progymnasium 7 Jahre, darauf 2 Jahre das Gymnasium zu Attendorf, woselbst ich das Maturitätszeugniß erhielt. Im October 1876 bezog ich die Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn, wo ich durch den zeitigen Dekan Herrn Professor Koester in das Album der medicinischen Facultät eingetragen wurde.

Am Schlusse meines 4. Semesters bestand ich das Tentamen physicum, besuchte darauf ein Semester die hiesigen Kliniken, bezog dann die K. bairische Maximilians-Universität in München, wo ich gleichzeitig beim 1. bair. Inf.-Regt. „König“ als Einjährig-Freiwilliger meiner halbjährigen activen Dienstzeit Genüge leistete. Im October 1879 nach Bonn zurückgekehrt, besuchte ich die verschiedenen Vorlesungen und Kliniken, wie es Brauch ist. Am 20. Juli 1880 bestand ich das Examen rigorosum.

Während meiner Studien hörte ich die Vorlesungen der Herren Professoren und Docenten, in Bonn: Binz, Busch, Clausius, Dittmar, Doutrelepont, Finkler, von Hanstein, Kocks, Koester, Kekulé, von Leydig, Madelung, Nussbaum, Obernier, Pflüger,

Rühle, Sämisch, Schaaffhausen, Schulz, von la Vallette St. George, Veit, Walb, Zuntz;

in München: Nussbaum, Posselt, Seitz.

Allen diesen meinen hochverehrten Herren Lehrern spreche ich meinen herzlichsten Dank aus.

Zu ganz besonderem Danke fühle ich mich dem Herrn Professor Binz verpflichtet für die mir bei den Versuchen und der Anfertigung dieser Arbeit gewährte Unterstützung. Ebenso fühle ich mich gedungen Herrn Dr. Schulz aus demselben Grunde meinen Dank kund zu geben.

Thesen.

- 1) Bei tetanischen Zuständen ist das Curare das beste Heilmittel.
 - 2) Das Coniin der Pharmacopoea germanica ist ein unzweckmässiges Präparat und muss durch ein luftbeständiges Salz ersetzt werden.
 - 3) Nicht alle für ein elastisches Bougie durchgängigen Stricturen der Urethra sind durch Dilatation heilbar.
 - 4) Die Enucleation des Bulbus ist, wenn bereits am anderen Auge sympathische Entzündungen aufgetreten sind, überflüssig.
 - 5) Der Luftgehalt der Lungen bei Kindesleichen spricht nicht für extrauterines Leben.
-

Opponenten.

Dr. Gerhardt Schmoll, pract. Arzt.
Dr. Fritz D'ham.
Dr. Jean Fernholz.



16021

8678