Die Wirkung von Kalebassen-Curare auf die Irisbewegung.

Von

Dr. med. Tomoichi Nakagawa aus Osaka, Japan.

(Aus der operativen Abteilung des physiologischen Institutes der Universität Berlin.)

(Eingegangen am 24. Juli 1922.)

Als Claude Bernard und Kölliker¹⁾ (1856) in ihren klassischen Versuchen die Wirkung von Curare auf die quergestreifte Muskulatur genau erforscht hatten, war damit der wesentlichste Punkt der Frage nach der Wirkungsweise dieses Giftes aufgeklärt. Daß aber Curare in gewissen Dosen noch andere Organe in ihrer Tätigkeit mehr oder weniger beeinflussen kann, ist erst nach und nach bekannt geworden. Umstritten ist die Frage der Einwirkung von Curare auf das Auge.

Es war nämlich sowohl bei Fröschen als auch bei Säugetieren beobachtet worden, daß bei den curarisierten Tieren eine Mydriasis auftrat²⁾. Zelenski bezog sie auf eine „definitive Schwächung“ der Innervation des Oculomotorius³⁾. G. Gianuzzi^{4a)} und A. Vulpian^{4b)} fanden selbst bei starker Curarisierung an Säugetieren und Vögeln noch eine auf Lichteinfall reagierende Pupille. Nikolski und Dogiel⁵⁾ reizten den Oculomotorius und fanden an curarisierten Hunden eine Verengerung der Iris.

Eine Erklärung der bei einer Curarisierung auftretenden Pupillenerweiterung war durch diese Mitteilungen nicht gegeben.

Auf der operativen Abteilung des Institutes war bei Versuchen an curarisierten Katzen hin und wieder aufgefallen, daß die Tiere eine *weite reaktionslose Pupille* zeigten, wenn sie mit größeren Mengen curarisiert wurden als zur motorischen Lähmung im allgemeinen nötig

¹⁾ Siehe in A. Heffters Handbuch der experimentellen Pharmakologie, 2. 1. Heft. Abschnitt: Curare und Curarealkaloide von R. Boehm. Verlag Springer, Berlin 1920.

²⁾ F. Bidder, Über die Unterschiede in den Beziehungen des Pfeilgiftes zu verschiedenen Abteilungen des Nervensystems. Arch. f. Anat. u. Physiol. Jahrg. 1865, S. 337.

³⁾ Zelenski, Zur Frage der Muskelirritabilität. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 24, 363. 1862.

^{4a u. b)} Zitiert nach Heffters Handbuch s. o.

⁵⁾ W. Nikolski und G. Dogiel, Zur Lehre über die physiologische Wirkung des Curare. Arch. f. d. ges. Physiol. 47, 68. 1897.

gewesen wäre. Wurde einer solchen Katze, die zu anderen Versuchszwecken curarisiert worden war, nach vollständiger motorischer Lähmung — die Pupillen waren mittelweit und reagierten gut auf Licht — noch einmal dieselbe Curaremenge gegeben, so weiteten sich innerhalb weniger Minuten die Pupillen beiderseits und verengten sich nicht mehr auf Lichteinfall. Eine indirekte Wirkung auf die Pupillenweite durch zentral bedingte Reize, wie sie durch Sauerstoffmangel eintreten können, kommt deshalb nicht in Betracht, weil die Sauerstoffversorgung durch künstliche Atmung während des ganzen Versuches die gleiche geblieben war. Gefäßveränderungen beeinflussen die Pupillenweite nicht¹⁾. Merkwürdig sichtbare Unterschiede der Arbeit des Herzens, die möglicherweise durch Wirkung auf das Atmungszentrum oder auf die zentralen Ursprungsstellen der die Pupille innervierenden Nerven die Pupillenweite bedingen könnten, waren nicht aufgefallen, werden auch in weiten Grenzen einflußlos bleiben.

Es lag hiernach nahe, der Frage von der Seite der Innervation der Pupillen näherzutreten, wie es ja auch schon die früheren Autoren zum Teil getan hatten.

Ich möchte hier nur noch bemerken, daß die Beantwortung der Frage nach der Wirkung von Curare auf Organe deshalb nicht ganz endgültig sein kann, weil die üblichen Curaresorten nicht chemisch einheitliche Körper sind. Da aber das Curare allgemein in den Laboratorien in dieser Zusammensetzung gebraucht wird, hat die Beantwortung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Frage, so glaube ich, ein gewisses Interesse.

Ich machte im ganzen 14 Versuche an 9 Hunden und 5 Katzen. Es wurde eine 1 proz. filtrierte Curarelösung benutzt, die im allgemeinen den Tieren subcutan gegeben wurde. Katzen mit dem Gewicht von 2–3 kg spritzte ich meist 4 ccm ein, bei den Hunden war die Gabe vom Gewicht abhängig. So erhielt z. B. ein 8 kg schwerer Hund 10 ccm der Lösung. Bei der künstlichen Atmung achtete ich darauf, daß den Tieren bei jeder Einatmung ein genügend großes Luftquantum zugeführt wurde. Die Wirkung der Curaremenge auf die Pupillen trat im allgemeinen nach 10 Min. auf.

Die Freilegung des Ganglion ciliare, der Nervi ciliares breves und des Nervus oculomotorius geschah nach der Methode, die zuletzt von *Paul Schultz* angegeben worden ist²⁾. Bei einigen Tieren betupfte ich auch das Ganglion ciliare mit der Curarelösung, ohne sie vorher zu curarisieren. Zur Ruhigstellung des Tieres benutzte ich in diesen Fällen eine Chloroform-Äther-Narkose.

¹⁾ *J. N. Langley* und *H. K. Anderson*, On the Mechanism of the movements of the iris. Journ. of Physiol. **13**, 554. 1892.

²⁾ *Paul Schultz*, Über die Wirkungsweise der Mydriaca und Miotica. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1898, S. 47.

Ich fand sehr oft, daß nach der Freilegung der soeben erwähnten Nerven die Pupille auf der operierten Seite ein wenig weiter war als auf der gesunden Seite, gleichgültig, ob die Tiere curarisiert oder mit Chloroformäther betäubt waren. Der Unterschied in der Weite betrug im allgemeinen 2 mm (8 statt 6 mm). Er geht innerhalb von 10 Min. zurück. Reizung der Nerven — Ciliares breves, Oculomotorius, Halssympathicus — geschah tetanisch mit dem *du Bois-Reymonds*chen Schlittenapparat. Die elektromotorische Kraft lieferte ein Bleiakкумуляtor. Als Elektroden dienten mir zwei feine Platindrähte.

Ganz allgemein habe ich bei meinen Versuchstieren beobachtet, daß bei den von mir gegebenen Curaremenngen, die ja größer waren, als zu einer motorischen Lähmung nötig ist, entweder Mydriasis oder Miosis bei lichtstarrten Pupillen auf beiden Augen eintreten. Reizte man bei denjenigen Tieren, die bei fehlender Pupillenreaktion eine Mydriasis haben, die kurzen Ciliarnerven (Rollenabstand 20 cm, auf der Zunge gerade fühlbar), so tritt wie beim normalen Tier prompt Verengerung ein. Reizung des Oculomotoriusstammes dagegen hat nur dann eine Wirkung, wenn die Ströme sehr verstärkt wurden, so daß die Vermutung von Stromschleifen auf die in der Nähe liegenden kurzen Ciliarnerven begründet erscheint. Bei Reizung des Halssympathicus tritt eine Erweiterung sofort ein. Aus den Versuchen ist also zu ersehen, daß tiefe Curarisierung die Wirkung einer Reizung des Oculomotorius, bei der normalerweise Verengerung der Pupille erfolgt, aufhebt, während Reizung der kurzen Ciliarnerven, die ja die postganglionären Fasern der im Oculomotorius verlaufenden parasympathischen Nervenbahn enthalten, wirksam bleibt. Zwischen den Ciliarnerven, die die postganglionären Fasern führen, und dem Oculomotorius, der die präganglionären parasympathischen Fasern enthält, liegt das Ganglion ciliare.

Es liegt nahe, aus den Versuchen zu schließen, daß eine größere Dosis Curare eine Parese des Ganglion ciliare oder der präganglionären Fasern bewirkt. Dies würde mit der Feststellung, die *Langley* in seinem Buche „The autonomic nervous system“ (1921, Verlag W. Heffer and sons, Cambridge) für das Curare allgemein ausgesprochen hat, übereinstimmen, daß nämlich „curari paralyzes efferent nerves leaving the spinal cord; it paralyzes first somatic motor nerves, the phrenic being paralysed somewhat later than the nerves supplying the skeletal muscles, it then paralyzes preganglionic fibres and in mammals it has little or no paralyzing action on postganglionic fibres“. Nach meinen Versuchen kann man die Vermutung aussprechen, daß die Nervenendigungen der präganglionären parasympathischen Fasern, die ja im Ganglion ciliare endigen, durch die große Curaremenge paretisch geworden sind. Bis zu einem gewissen Grade wird die Annahme durch folgenden Versuch sichergestellt: In Chloroform-Äthernarkose legte ich das Ganglion und

die in Betracht kommenden Nerven frei. Dann reizte ich die kurzen Ciliarnerven und den Oculomotorius und sah eine Verengung der Pupille. Zur Reizung beider Nerven sind fast die gleichen Stromstärken notwendig. Betupfe ich jetzt das Ganglion mit der Curarelösung, so tritt der schon bei der allgemeinen tiefen Curarisierung von mir beobachtete Effekt ein, daß eine Mydriasis zustande kommt, und Reizung der Ciliarnerven eine prompte Verengung ergibt, aber Reizung des Oculomotorius kaum oder nur gering im Sinne einer Verengung wirkt. Wäscht man aber das Curare mit physiologischer NaCl-Lösung heraus, so wird die Pupille wieder enger. Man kann jetzt denselben Versuch mit der Betupfung wiederholen. Hiermit ist, denke ich, die bei tiefer Curarisierung auftretende Pupillenerweiterung erklärt, daß nämlich Curare in größeren Dosen, als zur motorischen Lähmung notwendig sind, den Durchgang der Erregung durch das Ganglion ciliare hindert oder wenigstens sehr erschwert. Über den Mechanismus dieser Hemmung kann man nach den vorliegenden Versuchen noch nichts aussagen.

Über die bei tiefer Curarisierung ebenfalls vorkommende Miosis werde ich später ausführlich berichten.

Herrn Privatdozenten Dr. *Schiff*, Assistenten am Institut, danke ich für die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Nachtrag.

Nach Fertigstellung des Korrekturbogens bin ich von Herrn Prof. *Langley* in Cambridge durch Vermittlung von Herrn Dr. *Schiff* darauf aufmerksam gemacht worden, daß Herr Prof. *Langley* im Jahre 1892 gelegentlich des Studiums der Nikotinwirkung auf das Ciliarganglion¹⁾ auch mit Curare Versuche angestellt hat. Ich kannte die Arbeit, hatte aber die kurze Bemerkung über die Curarewirkung — sie steht in kleinem Druck auf S. 492 — übersehen. *Langley* hatte nach Curarisierung den Oculomotoriusast gereizt und die Reizung unwirksam gefunden. Es trat keine Verengung der Iris ein. Ich habe also in vorliegender Arbeit die Versuche von *Langley* bestätigt, erweitert und sichergestellt, daß Curare in größerer Dosis das Ganglion ciliare lähmt.

¹⁾ J. N. *Langley* and H. K. *Anderson*. The action of nicotin on the ciliary ganglion and on the endings of the third cranial nerve. *Journal of Physiol.* **13**, 460. 1892.