

Archiv  
für  
pathologische Anatomie und Physiologie  
und für  
klinische Medicin.

Bd. LXXXIX. (Achte Folge Bd. IX.) Hft. 1.

I.

Ueber die Einwirkung des Morphin auf den Darm.

Von Prof. Dr. H. Nothnagel in Jena.

Die stuhlanhaltende Wirkung des Opium im physiologischen und bei vielen pathologischen Zuständen ist eine sichere Erfahrungs-thatsache; wie diese stopfende Wirkung zu Stande komme, darüber ist nichts bekannt. Natürlich fehlt es nicht an hypothetischen Vorstellungen in dieser Hinsicht. Da dieselben jedoch der Beweise entbehren, so glaube ich eine eingehendere Erörterung in den folgenden Zeilen, welche nur Thatsächliches und daran sich anknüpfende Schlüsse in Kürze bringen sollen, übergehen zu können. Der dafür sich Interessirende kann diese Dinge in verschiedenen Büchern nachlesen. Die einzigen auf Experimente sich gründenden Angaben von O. Nasse<sup>1)</sup> und Gscheidlen<sup>2)</sup> haben eher, wie Rossbach<sup>3)</sup> ganz richtig bemerkt, ziemlich verwirrend gewirkt: indem diese Beobachter mittheilen, dass nach Einspritzung von 0,025 Morphin in eine Vene beim Kaninchen (Nasse) Vermehrung der Peristaltik und Erhöhung der Reizbarkeit des Darms eintrete.

<sup>1)</sup> Nasse, Beiträge zur Physiologie der Darmbewegung. Leipzig 1866.

<sup>2)</sup> Gscheidlen, Untersuchungen aus dem physiol. Laboratorium in Würzburg. Bd. 2. 1869.

<sup>3)</sup> Rossbach, Handbuch der Arzneimittellehre von Nothnagel und Rossbach. 4. Aufl. 1880.

Da ich unter ganz anderen Versuchsbedingungen experimentirt habe, wie Nasse und Gscheidlen, so kommt es mir nicht zu, über ihre Ergebnisse ein Urtheil auszusprechen. Das jedoch erlaube ich mir zu bemerken, dass die Methode von Nasse Fehlerquellen in sich schliesst, welche man durch die von Sanders und van Braam Houckgeest<sup>1)</sup> eingeführte Art der Darmbeobachtung zum Theil wenigstens vermeiden gelernt hat; und dass ich bei meinen Untersuchungen nach letztergenannter Art die bei anderer Versuchsmethode erhaltenen Ergebnisse Nasse's nicht habe bestätigen können. —

Bezüglich der Versuchsmethode ist zunächst die Wahl der Thierart wichtig: Katze und Hund sind nicht zu benutzen, weil deren kurzer Darm allermeist in vollständiger Ruhe verharrt und auch sonst keine Angriffspunkte für das Studium unserer Frage gewährt. Dagegen ist das Kaninchen geeignet; aber nicht, wie man meinen sollte, weil dessen langer Darm öfters Bewegungen darbietet, sondern aus einem ganz anderen Grunde. Diese spontanen Bewegungen nehmlich sind einmal auch beim Kaninchen keine allzu häufige Erscheinung, so dass man bei vier, fünf, sechs Exemplaren hintereinander den ganzen Darm in Ruhe antrifft, höchstens einige schwache Bewegungen im Duodenum und obersten Jejunum ausgenommen, und auf diese Weise immer dem Zufall überlassen ist. Dann aber, selbst wenn über grössere Darmstrecken hin eine lebhafte Peristaltik zieht, ist deren Eintreten und spontane Aufhören ganz unberechenbar; letzteres erfolgt so unregelmässig, bald ganz plötzlich bald mehr allmählich, dass man gefährlichen Irrthümern ausgesetzt wäre, wenn man aus dem etwaigen Aufhören dieser Peristaltik Schlüsse hinsichtlich der Opiumwirkung ziehen wollte.

Da nun die natürlichen und spontanen Vorgänge nicht genügen, ist es die Aufgabe, irgendwelche künstliche Verhältnisse zu schaffen, welche ganz regelmässig und gleichbleibend sind, und so die Möglichkeit gewähren, den Modus der Opium- bzw. Morphinwirkung zu studiren. Ich glaube, dass dieser Anforderung die merkwürdige Erscheinung entspricht, welche ich im 88. Bande dieses Archivs S. 1 u. ff. beschrieben habe, und welche darin besteht, dass bei Application eines Natronsalzes an die äussere Oberfläche des Kaninchendarmes eine aufsteigende Constriction erfolgt. A. a. O. legte

<sup>1)</sup> van Braam Houckgeest, Pflüger's Archiv f. Physiologie. Bd. VI.

ich auf Grund der Beobachtungen dar, dass diese aufsteigende Constriction des Darmes bei Natronsalz-Application als Nervenwirkung aufgefasst werden müsste, allerdings ohne mich darüber aussern zu können, auf welche nervösen Apparate des Darmes es dabei ankäme. Die Morphinversuche bringen nebenbei auch, wie es scheint, in diese Frage eine gewisse Aufklärung.

Das Verfahren bei den Versuchen war nun Folgendes. Die Kaninchen wurden durch subcutane Aethereinspritzungen betäubt, und dann in das 37—38°C. warme,  $\frac{5}{10}$ — $\frac{6}{10}$  procentige Kochsalzbad gebracht. Nach Eröffnung der Bauchhöhle im Bade wurde mit einem Natronsalz (aus nachher zu erwähnendem Grunde wurde meist Chlornatrium genommen) die äussere Darmfläche berührt und das Vorhandensein der aufsteigenden Darmconstriction festgestellt. War dies geschehen, so wurde zur Morphineinführung geschritten.

Ich nahm zu den Versuchen stets Morphin. Es steht fest, dass Morphin ebenso wie Opium stopfend wirkt; und wenn in der Praxis für die Darmwirkung in der Regel nicht Morphin, sondern Opium gewählt wird, so hat dies seinen Grund bekanntlich in ganz anderen Verhältnissen, als in einem etwa vorhandenen principiellen Unterschied in der Darmwirkung des Morphin und des Opium. Das (salzaure) Morphin wurde immer unter die Haut gespritzt, nicht in den Darm selbst, weil bei dem ersteren Verfahren vermutlich oder möglicherweise eintretende directe locale Einwirkungen auf Darmnerven eher auszuschliessen waren. Eine solche örtliche Einwirkung kann ja nach Analogie der bei subcutanen Injectionen an den peripherischen Nerven festgestellten Erscheinungen angenommen werden.

Bei der Einfachheit der Versuche erscheint es überflüssig, die Protocolle derselben ausführlich im Einzelnen zu geben. Ich werde deshalb nur die Ergebnisse kurz zusammenfassen. Vorweg sei jedoch noch Folgendes ausdrücklich betont.

Es ist eine jedem Experimentator bekannte Thatsache, dass Kaninchen (wie Hunde und Katzen) von Morphin sehr viel schwächer beeinflusst werden als der Mensch; man muss unvergleichlich grössere Gaben nehmen. Aber nicht nur das. Bei meinen zahlreichen bezüglichen Versuchen glaube ich mich auf das Entschiedenste davon überzeugt zu haben, dass bei den Kaninchen auch eine individuell ungemein wechselnde Empfänglichkeit für das Gift besteht. Während bei einzelnen Thieren schon auf 0,03—0,04 Gr. Morphin eine Ver-

langsamung der Atmung erfolgt, ist bei anderen selbst nach 0,1 Gr. noch keine Rede davon. Ganz ebenso wechselnd erschien die Wirkung auf den Darm: während eine Reihe von Thieren die alsbald zu schildernden Erscheinungen am Darm in der ausgeprägtesten Weise darbot, wurden sie bei anderen genau ebenso behandelten und unter denselben Verhältnissen beobachteten vermisst. — Ich sehe für die Deutung dieses wechselnden Verhaltens keine andere Annahme als eben die einer verschiedenen individuellen Empfänglichkeit.

Die erste Versuchsreihe ergab nun Folgendes.

Nachdem bei dem ätherisirten Thier das Vorhandensein der aufsteigenden Darmconstriction nach Kochsalzapplication festgestellt ist, werden 0,02 Gr. Morphin subcutan injicirt. Prüft man jetzt wieder mit dem Kochsalzkristall, so erfolgt keine aufsteigende Constriction, vielmehr bleibt, in den ausgeprägtesten Fällen, die jetzt eintretende Contraction ganz örtlich auf die Berührungsstelle beschränkt. Man bekommt also auf das Natronsalz dieselbe Wirkung wie im Normalzustande bei den Kalisalzen, oder wie das Natronsalz sie giebt wenn der Darm im Absterben begriffen ist. Wenn die Morphindosis nicht ganz angemessen ist, was sich nach dem oben Gesagten kaum je mit Sicherheit vorher bestimmen lässt, dann ist die Wirkung etwas unreiner. Dann sieht es so aus, als ob eine aufsteigende Constriction kommen wollte, indem man den Ansatz zu einer leichten Bewegung über einige Centimeter pyloruswärts sieht; oder es scheint, als ob einige Einschnürungsringe sich bilden wollten; oder auch, in den unausgeprägteren Fällen, tritt wirklich eine momentan darüber hinbuschende Constriction ein — aber die energetische wohlausgeprägte Zusammenziehung fehlt eben. Dieses Localbleiben der Wirkung erfolgt, wie erwähnt, gewöhnlich auf 0,02 Morphin, gelegentlich bereits auf 0,01, und andere Male noch auf 0,03 und selbst noch auf 0,04. — Gewöhnlich wurde zu den Prüfungen Chlornatrium benutzt, öfters auch salpetersaures Natrium; das am stärksten wirkende kohlensaure Natrium dagegen rief gewöhnlich auch dann noch, wenn die Kochsalzapplication nur local wirkte, eine aufsteigende Contraction hervor, einige Male jedoch blieb auch die Wirkung des kohlensauren Natrium unter dem Morphineinfluss rein local.

Da die aufsteigende Darmcontraction nach Natronapplication,

wie ich in der angeführten Arbeit dargelegt habe, durch Nerventhätigkeit vermittelt und nicht als directe Muskelwirkung anzusehen ist, so kann ihr Ausbleiben unter dem Einflusse des Morphin nur auf zwei Arten erklärt werden: entweder lähmt Morphin die nervösen Apparate, welche die aufsteigende Contraction veraulassen; oder es setzt andere nervöse Apparate in Thätigkeit, welche die Wirkung jener ersteren hemmen. Die ersteren können nur den gangliosßen Apparaten in der Darmwand, die letzteren dem Splanchnicus angehören.

Zur Antwort auf diese Fragen möge die folgende Versuchsreihe dienen.

Wenn nach der Injection von 0,01 — 0,03 Morphin die Kochsalzapplication nur noch eine ganz locale Contraction erzeugte, dann wurden noch weitere Injectionen von Morphin gemacht, bis zu 0,1 und noch mehr allmäblich steigend. Sobald etwa 0,05 insgesamt einverlebt waren (auch bei diesen grösseren Gaben ist eine wechselnde Menge bei den einzelnen Thieren bis gerade zum Eintritt der betreffenden Wirkung erforderlich), zeigte sich eine überraschende Thatsache. Die kurz vorher (bei der kleineren Morphindosis) nach Kochsalz ganz locale Contraction wurde jetzt (nach der gesteigerten Morphingabe) wieder durch eine aufsteigende Constriction bei Kochsalzberührung ersetzt, ganz wie dieselbe im Beginn des Experimentes ehe überhaupt Morphin gegeben war bestand. Ja in der Regel steigt die energische Constriction noch viel weiter empor als im Beginn, und verschiedene Male konnte ich sogar wahrnehmen, dass sie bis 1 Ctm. auch nach abwärts gegen die Bauhin'sche Klappe zu ging, was man sonst nie sieht.

Diese Experimente lehren, dass jene Localisirung des Natronreizes in der ersten Versuchsreihe, bei den kleineren Morphindosen, nicht durch eine Lähmung irgendwelcher nervöser Apparate bedingt gewesen sein kann: denn noch grössere Gaben des Giftes können die Lähmung nicht wieder aufheben, müssten sie im Gegentheil noch steigern. Vielmehr geht aus den neben einander gestellten Resultaten der ersten und zweiten Versuchsreihe meines Erachtens Folgendes hervor: das Localbleiben der Natronwirkung bei den kleineren Morphingaben wird bedingt durch eine Erregung von Nervenfasern, welche die Wirkung der die aufsteigende Constriction vermittelnden nervösen Apparate unterdrücken, hemmen. Grössere

Morphingaben lähmen diese hemmenden Nerven, und nun erscheint die aufsteigende Natronconstriction in noch bedeutenderer Intensität als ganz im Beginn. —

Im Anschlusse an das Vorstehende sind noch folgende Beobachtungen von Interesse, wenn auch nicht beweisend. Eingangs erwähnte ich, dass die directe Besichtigung der Gedärme, ob ruhig oder bewegt, nicht zur Entscheidung über etwaige Morphinwirkung benutzt werden dürfe, weil dieses Verhalten schon im Normalzustande ausserordentlich wechselnd ist [man vergleiche die Arbeit von Braam Houckgeest a. a. O. und von mir<sup>1)</sup>]. Selbst den Umstand, dass im Beginn die Gedärme bewegt sind und sich dann nach Morphin-injection beruhigen, kann man für den einzelnen Fall nur mit grösster Vorsicht oder richtiger gar nicht benutzen, weil eine spontane Beruhigung oft genug eintritt. Wenn man aber, wie es jetzt bei mir der Fall, etwa 150 Kaninchen unter den in Rede stehenden Verhältnissen gesehen und ein Urtheil darüber gewonnen hat, dass eben neben der spontanen Ruhe der Gedärme doch auch öfters Bewegungen vorkommen; und wenn man dann weiter sieht, dass so oft die oben geschilderte Hemmung der Natronwirkung durch Morphin hervorgerufen war, dann auch jedesmal die Gedärme unbewegt dalagen<sup>2)</sup> — so ist es naheliegend, diese regelmässige Ruhe ebenfalls als eine künstliche, und zwar dem Vorstehenden zufolge durch hemmende Einflüsse bedingte anzusehen. Diese Auffassung wird noch weiter durch folgende Thatsache gestützt. Wenn die kleineren, die Hemmungsnerven erregenden Morphingaben überschritten sind und bei den grösseren die aufsteigende Natronconstriction wieder erschienen ist, dann treten auch öfters wieder spontane und zuweilen sogar sehr lebhafte peristaltische Bewegungen auf. —

In einer weiteren Versuchsreihe steigerte ich die Morphingaben immer mehr, um zu erfahren, ob etwa durch sehr grosse Dosen schliesslich eine endgültige Lähmung aller nervösen Apparate des Darmes, auch der motorischen, zu erzielen sei. War dies der Fall,

<sup>1)</sup> Nothnagel, Experimentelle Untersuchungen über die Bewegungen des Darms. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. IV.

<sup>2)</sup> Nebenbei bemerkt, bezieht sich diese Ruhe überwiegend auf den Dünndarm; am Dickdarm kommen zuweilen selbst unter Morphin pendelnde Bewegungen und locale Einschnürungen vor.

so musste die secundäre — man wird ohne weiteres nach Obigem verstehen, was damit gesagt sein soll — Natronconstriction wieder verschwinden, und schliesslich nur noch die locale direct durch Muskelreizung hervorgerufene Contraction durch Natron erzeugt werden. Vereinzelte Male war dies in der That durch sehr grosse Morphingaben zu erreichen; gewöhnlich aber nicht, vielmehr trat meist der Tod ein, d. h. Stillstand der Athmung und Herzcontraktionen, während Natron immer noch aufsteigende Constriction veranlasste. Es kann deshalb aus diesen Versuchen, weil sehr inconstant, kein weiterer Schluss abgeleitet werden. —

Nach der gegenwärtig wohl allgemein angenommenen Anschauung sind die Splanchnici die Hemmungsnerven für den Darm, wenn auch die Meinungen über die Art der Hemmungswirkung noch auseinander gehen. Das oben Gesagte bezüglich der Morphinwirkung bezieht sich also auf die Splanchnici. Es wäre nun weitere Aufgabe gewesen, diese Nerven zu durchschneiden und danach den Effect des Morphins zu prüfen. Ich führte dieselbe nicht aus, einfach weil ich bei der benutzten Versuchsanordnung im Wasserbade die Nerven nicht durchschneiden konnte; und das Thier aus dem Bade herauszuheben bzw. vor Einbringung in dasselbe bei eröffneter Bauchhöhle lange herum zu manipuliren, hielt ich wegen der dadurch auf die Gedärme einwirkenden schädigenden Einflüsse für unerlaubt. Indessen glaube ich doch auf einem anderen Wege in dieser Richtung vorwärts gekommen zu sein. Wie ich nehmlich früher gezeigt, tritt die aufsteigende Natronconstriction ebenso energisch wie am unversehrten Darm für kurze Zeit auch an einer doppelt unterbundenen Darmschlinge ein, wenn man das ganze zu derselben gehörige Mesenterium mit allen Nerven und Gefässen durchtrennt. Von dieser Beobachtung ausgehend wurde folgende Versuchsreihe angestellt.

Bei dem ätherisierten Thier wird zuerst das Vorhandensein der aufsteigenden Natronconstriction festgestellt, dann nach geschehener Morphineinspritzung die jetzt rein locale Contraction auf Natronsalz-Berührung. Darauf wird eine Darmstrecke, welche die rein locale Natronwirkung ganz ausgeprägt darbietet, doppelt unterbunden und ihr ganzes Mesenterium abgetrennt. Jetzt erzeugt in dieser isolirten und aller ihrer durch das Mesenterium ab- und zutretenden Nerven beraubten Darmschlinge die Natronberührung wieder eine kräftige aufsteigende Constriction, während sie im ganzen übrigen Darm

immer noch nur die durch Morphin bedingte ganz locale Contraction hervorruft.

Durch diese Versuche dürfte es erwiesen sein, dass die hemmende Einwirkung des Morphins hauptsächlich durch die Stämme des Splanchnicus zugeführt wird. Ob daneben noch eine, immerhin verhältnismässig schwächere Einwirkung auf die in der Darmwand selbst gelegenen Endapparate der Splanchnici besteht, ist hiermit nicht ausgeschlossen; ich halte es sogar für wahrscheinlich, kann es indessen nicht beweisen.

Vorstehende Zeilen enthalten das Thatsächliche der Versuche. Denselben zufolge würde die stuhlanhaltende Wirkung des Morphin darauf beruhen, dass dasselbe die Hemmungsnerven des Darms erregt. Es braucht wohl kaum besonders betont zu werden, dass daneben sehr wohl auch noch andere Wirkungen des Morphin auf den Darm bestehen können: sehr wahrscheinlich sogar ist es, dass die (namentlich die pathologisch erhöhte) Erregbarkeit sensibler Nerven vermindert wird, möglich vielleicht auch, dass eine Secretionsbeschränkung unter dem Einflusse des Alkaloids eintritt.

Zum Schlusse hebe ich noch die sich von selbst aufdrängende Parallelie zwischen dieser Seite der Morphinwirkung und der entsprechenden der Digitalis hervor: Morphin wirkt ebenso auf den Hemmungsnerven des Darms, den Splanchnicus, wie Digitalis auf den Hemmungsnerven des Herzens, den Vagus — beide erregen den betr. Hemmungsnerven in kleineren, und lähmen ihn in grossen Gaben.