

XXIX.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

Experimentaluntersuchungen über die Darmwirkung des Opiums und Morphins.

Von der medicinischen Facultät Breslau gekrönte Preisschrift.

Von Dr. Wilhelm Spitzer, prakt. Arzt.

Bei der hervorragenden therapeutischen Verwendung des Opiums und seiner Präparate in der Behandlung der Krankheiten des Magendarmkanals ist es wunderbar, dass bis zur Zeit die genaue Darmwirkung dieser Mittel nur zum Theil experimentell aufgeklärt ist. Ebenso wenig ist die naheliegende Frage, ob das Opium seinen gerade in den oben erwähnten Erkrankungen empirisch erprobten Vorzug vor dem leichter dosirbaren und stets rein zu erhaltenden Morphin mit Recht verdient, jemals wirklich genauer Prüfung unterzogen worden. Diese Lücke auszufüllen war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

Die ersten experimentellen Untersuchungen über die Wirkung der Opiate auf den Darm stammen von Nasse¹⁾ und Gscheidlen²⁾. Nach intravenöser Application grösserer Morphingaben haben diese Beobachter bei Kaninchen Zunahme der Darmperistaltik gesehen. Da die angewandten Gaben (0,025) jedoch viel zu grosse sind — dieselben machen den Darm, wie wir sehen werden, im Gegensatz zu den kleineren übererregbar — so geben diese Versuche keine Auskunft darüber, wie die Wirkung der arzneilich allein in Betracht kommenden kleineren Dosen wäre.

Witkowsky erwähnt in seiner ausführlichen Arbeit über das Morphin³⁾ gelegentlich die sedative Wirkung desselben auf

¹⁾ Beiträge zur Physiologie der Darmbewegung. Leipzig 1866.

²⁾ Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium zu Würzburg. Bd. II. 1869.

³⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. VII. 1877.

den Darm, ohne jedoch nähere Angaben über die Art dieser Wirkung zu machen; eine in Aussicht gestellte Experimentaluntersuchung über diesen Gegenstand ist nicht zur Publication gelangt.

Einen wesentlichen Fortschritt in unserer Frage bedeuten die Untersuchungen Nothnagel's (Ueber die Einwirkung des Morphins auf den Darm)¹⁾. Seine an Kaninchen angestellten Versuche, auf die ich im Verlaufe meiner Arbeit zurückzukommen Gelegenheit haben werde, führen ihn zu folgenden Resultaten:

Das Morphin verstärkt in mässigen Dosen die cerebros spinalen Hemmungen der Darmbewegung, die es in grossen Dosen lähmt; eine Herabsetzung in der Erregbarkeit nervöser in der Darmwand gelegener Elemente hält Nothnagel für wahrscheinlich, kann sie jedoch nicht beweisen. Unter diesen nervösen Elementen sind die äussersten Endapparate des Splanchnicus und im Darm verlaufende sensible Fasern verstanden: eine locale Einwirkung wird von ihm nach Analogie der „bei subcutanen Injectionen an den peripherischen Nerven festgestellten Erscheinungen“ angenommen. Das Morphin hält Nothnagel für ebenso stuhlverstopfend wie das Opium, dessen Bevorzugung in der Praxis er nicht in principiellen Unterschieden sucht.

Inwieweit die Vermuthungen Nothnagel's über die locale Wirkung der Opiate das Richtige treffen, bezw. welches die Apparate sind, an denen dieselben angreifen, werden die folgenden Experimente aufzuklären versuchen.

Erst nach Abschluss meiner Untersuchungen bekam ich eine im Sommer dieses Jahres erschienene Arbeit von Pal und Berggrün²⁾ zu Gesicht, auf die ich leider in meinen Versuchen nicht mehr habe Rücksicht nehmen können. Nach Angabe dieser Autoren wirkt das Opium erregend auf ein unterhalb des verlängerten Marks im Rückenmarke gelegenes Hemmungscentrum für die Darmbewegungen.

Es lag zunächst im Plane dieser Arbeit festzustellen, ob die Opiate abgesehen von der Erregung cerebros spinaler durch den

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 89.

²⁾ Ueber die Wirkung des Opiums auf den Dünndarm (Stricker's Arbeiten aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie. Wien 1890).

Splanchnicus zugeleiteter Hemmungen, nicht auch irgendwie local bzw. regionär-resorptiv auf den Darm wirkten. Es galt dann, die Magendarmwirkung des Opiums mit der des Morphins zu vergleichen, bzw. durch Versuche an Thier und Mensch nachzuweisen, ob das erstere in der That wie allgemein empirisch angenommen — auf den Darm leichter antidiarrhoisch und schmerzlindernd einwirke als das letztere. Konnte dies bestätigt werden, dann mussten weitere Experimente diese Thatsache zu erklären versuchen. Es konnten einerseits die im Opium sonst noch enthaltenen Alkaloide stark herabsetzend auf Peristaltik und Sensibilität des Darms einwirken. Andererseits aber lag es nahe anzunehmen, dass bei der gewöhnlich innerlich erfolgenden Application des Opiums eine gewissermaassen locale (local-resorptive) und directe Einwirkung auf die in der Darmwand gelegenen nervösen Elemente im Spiele und für das Zustandekommen einer intensiven Wirkung nicht ohne Bedeutung sei. Diese locale bzw. local-resorptive Wirkung konnte dem Morphin allein schon zukommen; und der beim Opium beobachtete bessere Effect — es wirken bekanntlich Opiumdosen bei innerer Darreichung schon stuhlverstopfend, die das Bewusstsein noch gar nicht tangiren — konnte auf einer durch die übrigen Bestandtheile bedingten Resorptionsverzögerung, beziehungsweise längeren Anwesenheit innerhalb der Darmwand und dadurch bedingten länger anhaltenden Einwirkung auf die nervösen Apparate der Darmwand beruhen. An der vermutheten Resorptionsverzögerung konnten jedoch nur die Substanzen schuld sein, die in die vollständige Lösung übergingen, da diese, wie die Tct. opii simplex, die bessere Darmwirkung genau so zeigt wie das pulverförmige Extract.

Versuche am Kaltblüter.

Die sehr grosse Zahl der Versuche dieser Art wurde an Winterfröschen der Gattung *Temporaria* angestellt, jedoch wurden die Resultate an Esculenten, bei denen nur etwas grössere Dosen angewendet werden mussten, controlirt und für richtig befunden. Die Versuchsthiere wurden stets 24 Stunden vor der Benutzung im mässig geheizten Zimmer gehalten, die Versuche bei einer Zimmertemperatur von 16—18° C. vorgenommen.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurden die Därme frei gelegt, vorsichtig ausgebreitet und durch häufiges Berieseln mit 0,6 pCt. Kochsalzlösung oder bei längerer Beobachtung durch Bedecken mit einem in solche Lösung getauchten Filtrirpapier vor dem Austrocknen geschützt.

Bei vorsichtiger Behandlung verträgt der Darm der Kaltblüter selbst mehrere Stunden lang fortgesetzte Beobachtung, ohne in seiner Erregbarkeit verändert zu werden. Spontane Bewegungen wurden am Darm der Winterfrösche nur sehr selten wahrgenommen; ich sah sie in etwa 120 Versuchen nur einmal.

Ich versuchte zunächst um Peristaltik zu erzeugen die Application von Natriumsalzen auf die Aussenseite des Darms. Die angewendeten Natriumsalze wie ClNa , Glaubersalz, kohlensaures Natron u. a. m. erwiesen sich zum Theil als unwirksam, zum Theil erzeugten sie nur inconstante locale, auf musculäre Reizung zu beziehende Einschnürungen. NaNO_3 , das noch am intensivsten wirkte, rief nur tonische, lang anhaltende, nach beiden Seiten ausgebreitete Contracturen hervor; ebenso wirkte Kaliumnitrat, Salmiak, verdünnte Kalilauge u. a. Rein peristaltische Bewegung liess sich durch diese Reize ebensowenig erzeugen, wie durch mechanische, z. B. Kneifen mit der Pincette. Was elektrische Reize anbetrifft, so waren nur sehr starke, bereits schmerzhaftes Inductionsströme im Stande Peristaltik in grösserer Intensität hervorzurufen. Da es sich jedoch aus bestimmten, später zu erörternden Gründen empfahl Peristaltik und Darmempfindlichkeit mit verschiedenen Methoden zu prüfen, so musste auch von diesen Reizen abgesehen werden.

Hingegen liess sich Peristaltik gut durch innerliche Application eines spirituösen Pfefferextracts in wässriger Aufschwemmung erzielen.

Da für die Beurtheilung der Abnahme oder Zunahme der motorischen Erregbarkeit des Darms im Laufe der später folgenden Versuche die beim normalen Thier auf diesen Reiz eintretenden Erscheinungen zu Grunde gelegt sind, will ich dieselben hier kurz schildern.

Hat man wenige Tropfen der Pfefferextractaufschwemmung z. B. mittelst eines vom Schlund bis in den Magen hinabreichenden Röhrchens einer *Temporaria* beigebracht, so zeigt sich nach

Verlauf von 5, spätestens 10 Minuten eine Contractionswelle im Magen, die von der Cardia pyloruswärts eilend den Mageninhalt vor sich her schiebt. Der zunächst fest contrahirte Pylorus wird jedoch nach mehrmaliger Wiederholung der Magencontractionen weit und lässt den Inhalt in den Darm eintreten. Jetzt — selten auch schon vor der Oeffnung des Magenendes — treten sich von Minute zu Minute wiederholende peristaltische Wellen an den dem Magen zunächst gelegenen Darmabschnitten auf; in den untersten Theilen des Darms zeigt sich an normalen Thieren keine Bewegung.

Im Allgemeinen hält die auf die erwähnte Art erzeugte Peristaltik nicht über eine halbe Stunde an.

Eine andere Function, deren Beeinflussung durch die Opiate wir zu prüfen hatten, war die Empfindlichkeit des Thieres auf schmerzhaftes Darmreize.

Es wurden zunächst normale Thiere daraufhin mit Inductionsströmen, dann auch mit chemischen, mechanischen und thermischen Reizen geprüft.

Wird bei einem normalen, passend fixirten Thier, dem die Hinterbeine frei gelassen sind, eine durch eine Glasplatte isolirte Darmschlinge faradisch gereizt, wozu stets das Dubois'sche Schlitteninductorium benutzt wurde, so macht das Thier bei einer gewissen Stromstärke mit den Hinterbeinen schlagende und stossende Abwehrbewegungen. Die Sensibilität ist eine grössere vom Magen aus (Abwehrbewegung erfolgt bei 140—160 mm Rollenabstand), als von dem eigentlichen Darm aus (100 bis 150 mm), grösser von der Schleimhaut des Darms (Abwehrbewegung bei 160—180 mm) als von der Aussenseite des Darms (100—150 mm RA). Andererseits ist wieder die Empfindlichkeit des Thieres auf Reize, die seinen Magendarmkanal treffen, eine viel geringere, als auf Hautreize, die bereits bei einem Rollenabstand von 200—250 mm mit Abwehrbewegungen beantwortet werden.

Mechanische Reize, wie Kneifen mit der Pincette u. s. w. rufen sowohl von der Schleimhaut wie von der Serosa des Darms die bezeichneten Reflexbewegungen hervor. Ebenso wirken chemische Reize, in Concentrationen, die die nervösen Elemente nicht zerstören, wie $\frac{1}{3}$ pCt. HCl- oder $\frac{1}{2}$ pCt. H_2SO_4 -Lösung

u. a. m., vorsichtig auf den Darm getupft. Thermische Reize, wie vorsichtiges Berühren des Darms mit der Spitze einer glühenden Nadel, rufen ebenfalls prompte Abwehrbewegungen hervor. Einfach tactile Reize genügen dazu nicht.

Mit diesen Vorkenntnissen ausgerüstet, wenden wir uns jetzt zu unseren Versuchen mit Opium und Morphinum.

Schon bei einer subcutanen Injection von 2—3 mg vom Extr. Opii aquosum in wässriger Lösung zeigt sich eine Einwirkung auf den Darm und zwar besteht diese in einer Herabsetzung der Empfindlichkeit und Reaction des Thieres auf schmerzhafte Darmreize. Es werden dann viel stärkere faradische Ströme nöthig, um die beschriebenen Reflexbewegungen vom Magen und Darm aus zu erzeugen, während die Erregbarkeit des Thieres auf Hautreize noch ganz intact ist. Ebenso ist die Empfindlichkeit des Darms für Peristaltik hervorrufende Reize, wie sich durch Pfefferextract zeigen lässt, zu dieser Zeit noch intact oder nur sehr wenig alterirt. Gleichzeitig zeigt das Thier sonst keine Betäubung, hat noch gute Haltung, spontane Bewegung, zieht die Beine noch gut an u. s. w.

Versuchsbeispiele.

I. Mittलगrosse Temporaria zeigt

- 10 Uhr 15 Min. von der Haut aus auf 200 mm Rollenabstand, vom Darm (Serosa) auf 130 mm, vom Magen (Serosa) auf 140 mm RA. Abwehrbewegungen.
 10 - 20 - werden 2 mg Extr. Opii aquos. in wässriger Aufschwemmung subcutan injicirt.
 10 - 45 - 7 Tropfen mittelstarker Pfefferextract-Aufschwemmung werden in den Magen gebracht.
 10 - 55 - Es tritt im Magen und im oberen Theil des Dünndarms Peristaltik auf.
 10 - 56 - neue peristaltische Welle im Darm.
 10 - 57 - ebenso u. s. w.
 11 - 5 - Abwehrbewegungen treten ein bei Reizung von der Haut aus auf 200, vom Dünndarm auf 95, vom Magen aus auf 130 mm Rollenabstand.

II. Mittलगrosse Temporaria zeigt um

- 10 Uhr 40 Min. Abwehrbewegungen bei Reizung der Extremitäten auf 240, des Darms (Serosaseite) 130, des Magens (ebenso) 140 mm Rollenabstand.
 10 - 50 - werden 3 mg Extr. Op. aquos. subcutan injicirt.
 11 - 15 - 5 Tropfen Pfefferextract.

11 Uhr 25 Min.	}	Contractionen im Magen.
30 -		
11 - 30 -	}	Peristaltik im Darm auftretend.
32 -		
33 -		
u. s. w.		
11 - 45 -		von den Extremitäten aus auf 240, vom Magen auf 110, vom Darm aus auf 100 mm Rollenabstand erregbar.

Eine Reihe von Versuchen an normalen Thieren ergab, dass die vorhergehende künstliche Erregung von Peristaltik keinen Einfluss auf die Empfindlichkeit des Thieres für schmerzhaftes Darmreize ausübt.

Zur Controle wurden öfter mechanische Reize, wie Kneifen mit der Pincette, chemische, wie Berührung des Darms mit NaNO_3 , KNO_3 in Substanz, verdünnter Kalilauge, sehr verdünnten Lösungen des Natrium- und Kaliumnitrats angewendet. Es zeigte sich dabei, dass bei der angewendeten geringen Opiumdosis die Abwehrbewegungen auf mechanische und starke chemische Reize unverändert eintraten, während dagegen nach Application schwacher Lösungen der erwähnten Salze eine deutliche Abschwächung bzw. vollständiges Ausbleiben der Reflexabwehrbewegungen zu constatiren war. 6—8 pCt. NaNO_3 -Lösung z. B. liess sie erst nach 20 Secunden eintreten; bei normalen Thieren wurden sie schon nach 6 Secunden ausgelöst.

Wir haben es somit mit einer deutlich nachweisbaren Herabsetzung der Darmempfindlichkeit des Versuchstieres zu thun, zu einer Zeit und bei einer Dosis, wo die Empfindlichkeit für Reize vom übrigen Körper aus und alle sonstigen Functionen noch völlig intact sind. Und dies bei einem Applicationsmodus, der das Gift nicht einmal direct an das Organ bringt, das allein afficirt wird.

Der Angriffspunkt des Opiums könnte zu dieser Zeit im Hirn, im Rückenmark oder im Darm selbst gesucht werden. Das Hirn kommt nicht in Betracht, da die Erscheinungen am enthirnten Thier, wie zahlreiche Versuche ergaben, dieselben sind. Dafür, dass auch das übrige Centralnervensystem nicht betheiligt ist, spricht die sonstige Intactheit aller seiner anderen Functionen; man müsste denn annehmen, dass von allen Schmerz leitenden und percipirenden Ganglien gerade die den Darmschmerz

vermittelnden im Rückenmark getroffen sein könnten. Das ist unwahrscheinlich.

Man könnte ferner einwenden, dass bei gleichmässiger Vergiftung des ganzen Rückenmarks die Abnahme der Hautempfindlichkeit nur deshalb nicht so zeitig in die Erscheinung trete, weil von der Haut aus verhältnissmässig viel mehr Fasern die Empfindung nach dem Rückenmark leiten und deshalb schon bei kleinem Reize — durch Summation — eine merkliche Wirkung erzielt wird. Diese Annahme wird jedoch durch That-sachen entkräftet, welche ich an späterer Stelle anführen werde.

Die Wahrscheinlichkeit, dass in diesem Stadium der Vergiftung der Angriffspunkt des Opiums der Darm selbst ist, wird zur Gewissheit zunächst durch die in einer grösseren Versuchsreihe festgestellte Thatsache, dass bei innerer Application die Herabsetzung der Darmempfindlichkeit durch noch kleinere Dosen zu erreichen ist.

Kleine Temporaria zeigt bei Reizung der Extremitäten auf 217 mm, des Darms (Aussenseite) auf 130—145, des Magens auf 160 mm Rollenabstand die beschriebenen Abwehrbewegungen.

10 Uhr 35 Min. 1 mg Extr. Opii aquosi innerlich.

11 - 15 - Abwehrbewegungen erfolgen bei Reizung der Haut der Extremitäten bei 217, des Darms auf 90—100, des Magens auf 110 mm RA.

Auch bei der innerlichen Application wird im allerersten Beginn der Vergiftung die motorische Erregbarkeit des Darms, soweit nachweisbar, nicht beeinflusst.

Mittelgrosse Temporaria ist

10 Uhr 30 Min. von den Extremitäten auf 240, vom Darm aus auf 146, vom Magen auf 155 mm Rollenabstand erregbar.

10 - 50 - 1 mg Extr. Opii aquos. in den Magen mittelst Schlundrohr gebracht.

11 - 25 - 5 Tropfen einer sehr dünnen (am normalen Thier noch wirk-samen) Pfefferaufschwemmung.

11 - 30 - u. s. w. Peristaltik tritt ein.

11 - 40 - von den Extremitäten auf 240, vom Darm auf 95, vom Magen auf 100 mm Rollenabstand erregbar.

Woher es nun kommt, dass sowohl bei innerer Application (per os), als auch bei subcutaner Beibringung eben wirksamer Opiumdosen die Sensibilität des Darms nachweisbar afficirt ist, während seine motorische Erregbarkeit intact erscheint, weiss ich

nicht zu sagen. Man kann annehmen, dass die motorischen nervösen Apparate im Darm im Beginn der Vergiftung schwerer beeinflusst werden, als die den Schmerz percipirenden; es wäre jedoch auch möglich, dass die Beeinflussung der Darmsensibilität leichter in die Erscheinung tritt als die — vielleicht schon vorhandene — durch die angewendete Methode jedoch nicht nachweisbare Herabsetzung der motorischen Erregbarkeit.

Dass das Opium in der That darmlocal wirkt, lässt sich — zunächst was die Herabsetzung der Darmempfindlichkeit betrifft — sehr instructiv aus folgender Versuchsordnung zur Evidenz nachweisen.

Wird eine Temporaria mit einer geringen Strychnindosis (etwa $\frac{1}{10}$ mg) subcutan vergiftet, so stellen sich die bekannten Reflexkrämpfe ein, die auch durch Kneifen des Darms, durch Reizung desselben mit faradischen Strömen hervorzurufen sind. Wird nun jetzt nach Sistirung der Circulation (herbeigeführt durch Abbinden des Herzens) in den Darm z. B. nach abwärts eine Opiumlösung injicirt, so werden die analwärts gelegenen Darmtheile in ihrer Empfindlichkeit wesentlich geschädigt, die magenwärts gelegenen bleiben unbeeinflusst; von diesen erzielt man die Reflexkrämpfe bei derselben Stromstärke wie vor der Einbringung des Opiums; bei jenen werden zur Erreichung desselben Zwecks viel stärkere Ströme nothwendig. Der folgende Versuch illustirt die Thatsache genauer.

- Eine Temporaria mittlerer Grösse erhält
 6 Uhr 40 Min. subcutan $\frac{1}{10}$ mg Strychnin. nitr.
 7 - - - Abbindung des Herzens.
 7 - 5 - Von den Extremitäten sowohl wie von der Darmschleimhaut aus sind auf 200, bezw. 130—140 mm Rollenabstand Streckkrämpfe zu erzielen.
 7 - 10 - Es wird der Darm ungefähr gleichweit vom Magen und vom Analende entfernt abgebunden und in den analwärts gelegenen Darmtheil 0,005 Extr. Opii aquos. injicirt. (Ein Theilstrich einer Pravaz' Spritze bei 5procentiger Lösung.)
 7 - 15 - Reizung des oberen Darmschnittes; es treten Streckkrämpfe auf, bei einem Rollenabstand von 130 mm. Bei Reizung des unteren Theils sind dieselben erst durch eine Stromstärke entsprechend 90 mm Rollenabstand hervorzurufen. Die Empfindlichkeiten von Seiten der Extremitäten ist fast unverändert (200 mm Rollenabstand).

Fasst man dies Alles zusammen, so ist die darmlocale Wirkung des Opiums, was die Darmempfindlichkeit anbetrifft, sicher nachgewiesen. Es kann sich nun hier um zweierlei handeln. Entweder wirkt das Opium local anästhetisch, etwa wie das Cocain, oder es handelt sich um eine local-resorptive Wirkung. An eine rein local-anästhesirende, cocainartige Wirkung kann nicht gedacht werden, weil wir bei subcutanen Injectionen dasselbe Resultat erhalten. Wir können sie ferner auch ausschliessen, weil eine analoge Wirkung des Opiums bezw. Morphins auf die peripherischen Nervenendigungen der Haut — wie sie früher vielfach angenommen und von Nöthnagel (a. a. O.) zur Erklärung der Darmwirkung herangezogen wurde — nach den Untersuchungen von Hilsmann¹⁾ u. a. nicht existirt. Auch ich habe in einer Anzahl von Versuchen niemals nach Opiuminjectionen und ebenso wenig nach Aufpinselung von Opium (Froschhaut) eine Beeinflussung der Nervenendapparate constatiren können. Es muss sich also im Darm um eine local-resorptive Wirkung handeln.

Nimmt man an, dass die auf den Pfefferreiz eintretende Peristaltik durch einen Reflex vermittelt wird, dessen Bogen im Darm selbst gelegen ist — auch der isolirte Darm ist motorisch durch den erwähnten Reiz erregbar — so ist im ersten Beginn der Opiumvergiftung dieser Bogen noch passirbar, wie wir an früherer Stelle gesehen haben. Der centripetal leitende Theil dieses Bogens sowie die betreffende Ganglienzelle sind aber jedenfalls auch der Weg für die Darmschmerzempfindung. Ist die Weiterleitung schmerzhafter Darmreize erschwert, so kann diese Erschwerung nur in dem Verbindungsstück zwischen dieser Ganglienzelle und der Splanchnicusfaser oder in dieser letzteren gelegen sein. Auf Nervenstämme wirkt das Opium, wie wir nach den Erfahrungen an peripherischen Nerven wissen, nicht ein. Es kann sich also nur um jenes Verbindungsstück handeln, das möglicherweise eine eingeschaltete Ganglienzelle ist. Mit der Annahme einer derartigen, in die Schmerzleitung eingeschalteten Ganglienzelle würde in Uebereinstimmung stehen, dass gewöhnlich keine sensiblen Erregungen von Seiten des Darms zum Bewusstsein gelangen, der Darm nicht empfunden wird, dass ferner, so-

¹⁾ Ein Beitrag zur hypodermatischen Injection des Morphius. Strassburg I.-D. 1874.

bald überhaupt gelegentlich Erregungen vom Darm aus percipirt werden, sie sofort heftig und schmerzhaft sind. Dies spricht für einen eingeschalteten, die Weiterleitung der sensiblen Darmreize hemmenden Apparat. Wer aber den Pfefferreiz nicht als reflectorisch, sondern als direct die motorischen Ganglien treffenden Reiz annimmt, erspart sich die zweite eingeschaltete Ganglienzelle und lässt das über die Uebertragung des Darmschmerzes Gesagte für die erste gelten. Schliesslich lässt sich die That-
sache, dass selbst bei subcutaner Injection der erwähnten geringen Opiumgaben locale Darmwirkung allein bei sonstiger Intactheit der übrigen Functionen eintritt, auch dadurch erklären, dass das subcutan eingebrachte Gift aus der Blutbahn in grosser Menge in den Darm ausgeschieden, hier zum Theil wieder resorbirt, wieder ausgeschieden wird u. s. w. und in dieser Weise kreist, bis es vollständig an die gangliösen Apparate gebunden ist. In diesem Kreislaufe träte das Gift in viel stärkerem Maasse die nervösen Centren im Darm als das Centralnervensystem; es wird, in jenen festgelegt, intensiver, früher seine Wirkung äussern, als an diesem.

Diese Vermuthung besitzt für den Warmblüter durch die Versuche von Alt¹⁾ und vor ihm von Leineweber²⁾ ihre thatsächliche Unterlage. Wie Alt nachweist, wird ein grosser Theil des Hunden subcutan beigebrachten Morphins in den Magendarmkanal ausgeschieden; er konnte allein in dem durch die Magenausspülung der Versuchsthiere erhaltene Spülwasser über ein Drittel des injicirten Giftes nachweisen. (Die weiteren Einzelheiten siehe an citirter Stelle.)

Kleinste Morphingaben weichen in ihrer Wirkung von dem, was wir nach Application eben wirksamer Opiumdosen gesehen haben, nicht ab. Auch hier zeigt sich eine Herabsetzung der Darmempfindlichkeit zu einer Zeit, wo die Reaction des Thieres auf Hautreize unverändert ist, wo die anderen Functionen des Centralnervensystems noch ganz intact sind. Ebenso zeigt sich auch hier die Empfindlichkeit des Darms leichter beeinflussbar

¹⁾ Untersuchungen über die Ausscheidung des subcutan injicirten Morphium durch den Magen. Berl. klin. Wochenschr. 1889. No. 25.

²⁾ Ueber die Application subcutan injicirter Arzneimittel durch die Magenschleimhaut. I.-D. Göttingen 1883. (Citirt nach Alt.)

als die motorische Erregbarkeit desselben. Ein wesentlicher Unterschied zwischen subcutaner und innerlicher Application ist nicht vorhanden.

Kleine Temporaria zeigt

- 12 Uhr 30 Min. Abwehrbewegungen bei Reizung der Extremitäten auf 210, des Magens auf 160, des Darms auf 135 mm Rollenabstand.
- 12 - 35 - 1 mg Morphin subcutan injicirt.
- 12 - 50 - Pfefferextract wird in den Magen gebracht.
- 12 - 58 - Peristaltik tritt auf.
- 1 - 15 - Von den Extremitäten sind Abwehrbewegungen auf 210 mm, vom Magen auf 140, vom Darm auf 110 mm Rollenabstand zu erzielen.

Kehren wir jedoch zur Wirkung des Opiums zurück. Die schon bei Anwendung ganz kleiner Opiumdosen eintretende Herabsetzung der Darmempfindlichkeit zeigt sich natürlich bei höheren Dosen noch viel deutlicher und ebenso wächst alsdann der Unterschied zwischen der Sensibilität des Darms und der der Haut. Selbst wenn das Thier auf schwere chemische Reizung des Darms nicht mehr reagirt, antwortet es prompt, wenn auch nicht so gut wie im unvergifteten Zustande auf Reize, die seine Haut treffen.

Jetzt zeigt sich als neu eine Verminderung der Intensität der Peristaltik. Schon bei subcutaner Injection von 3—5 mg des Extr. Opii aquos. ist diese Schwächung zu erzielen und wird mit steigender Dosis bis 0,015 natürlich ebenfalls deutlicher. Die stets benutzte Pfefferextractaufschwemmung erzeugt in stärkeren Concentrationen nur wenige kurze Wellen, die sehr bald aufhören, bei schwächeren Lösungen bleibt meistens jede Bewegung aus.

Nach Injection grösserer Opiummengen, über 0,01 bis 0,15, ändert sich das Bild der Vergiftung insofern, als auf Hautreize eine Reflexübererregbarkeit sich zeigt. Und selbst dann, wenn schwache Hautreize schon längst Tetanus erzeugen, hält die Herabsetzung der Empfindlichkeit des Thieres für Darmreize an, ohne überhaupt einer Reflexübererregbarkeit Platz zu machen. In diesem Stadium tritt der Gegensatz zwischen der Empfindlichkeit des Thieres auf Hautreize und der auf Darmreize überzeugend hervor. Die etwaige Annahme, dass sich möglicherweise Reflexkrämpfe vom Darm aus gar nicht erzeugen lassen,

wird durch das Beispiel des Strychninfrosches widerlegt, bei dem eine leise Berührung, ein geringer elektrischer Reiz des Darmes genügt, um die stärksten Krämpfe hervorzurufen. Hiermit fällt auch die Unterstellung, als ob an der im Anfang der Opiumvergiftung auftretenden Schwächung der Darmsensibilität bei gleichzeitiger Intactheit der Hautempfindung die relative Armuth des Darms an sensiblen Fasern schuld wäre. Denn wie wir am Strychninfrosch sehen, erregt ein den Darm treffender leichter Reiz das Rückenmark gerade so, wie ein von der Haut aus wirkender.

Mittelgrosse Temporaria erhält

12 Uhr 30 Min. 0,015 Extr. op. aquos. subcutan.

12 - 45 - Stärkster Pfefferextract in den Magen gebracht.

1 - 7 - Keine Peristaltik. Auf Berührung des Darms mit NaNO_3 in Substanz treten keine Abwehrbewegungen auf, die auf Kneifen mit der Pincette noch erfolgen.

1 - 20 - Weder intensives Kneifen des Darms, noch Bepinseln mit $\frac{1}{3}$ pCt. HCl , $\frac{1}{3}$ pCt. H_2SO_4 u. s. w. rufen Abwehrbewegungen hervor, noch auch stärkste Inductionsströme, während bei Reizung der Haut der Extremitäten mit denselben Lösungen, sowie mit Inductionsströmen von 150 mm Rollenabstand starke, krampfartige Abwehrbewegungen eintreten.

Bei innerlicher Darreichung des Opiums liegt die Minimaldosis, um Abschwächung der Peristaltik zu erzeugen, nicht wesentlich niedriger als bei subcutaner; auch unterscheidet sich das Vergiftungsbild nicht von dem oben geschilderten.

Vergleichen wir hiermit die am Morphin gewonnenen Resultate, so zeigt sich ebenfalls kein Unterschied zwischen seiner Darmwirkung und der vorhin ausführlicher auseinandergesetzten des Opiums.

Verminderung der Peristaltik fand ich schon bei Gaben von 0,005 bis 0,01; auch hier zeigte sich, dass dann, wenn die Thiere bereits auf Hautreize übererregbar geworden waren, schon vollständige Lähmung der Darmempfindlichkeit vorlag.

Die in gleicher Weise durch Opium und Morphin — bei subcutaner wie bei innerlicher Darreichung — erzielte Abschwächung der Intensität der Peristaltik konnte nun auf Herabsetzung der Erregbarkeit im Darm gelegener Centren oder auf einer Zunahme spinaler, durch den Splanchnicus zugeleiteter

Hemmungen beruhen; es konnte schliesslich auch beides der Fall sein. Eine Verminderung der Empfindlichkeit peripherischer, im Darm gelegener Nervenendigungen oder gar sensibler Fasern, wie sie Nothnagel annahm (a. a. O.), ist ausser durch die bereits früher dargelegten Momente (Fehlen einer local-anästhesirenden Wirkung u. s. w.) auch schon dadurch ausgeschlossen, dass der Darm nach grossen Opium- bzw. Morphingaben übererregbar wird. Um die Frage nach der Betheiligung im Darm gelegener oder spinaler gangliöser Apparate an der Verminderung der Peristaltik zur Entscheidung zu bringen, wurde an Thieren mit zerstörtem Hirn und Rückenmark die Darmwirkung der Opiate beobachtet, und zwar erhielten diese Thiere das Opium bzw. Morphin theils vor, theils nach erfolgter Zerstörung des Centralnervensystems.

Bei einem normalen Thier tritt nach Zerstörung des Centralnervensystems eine starke, ungefähr zehn Minuten anhaltende, stürmische Darmperistaltik ein, die sich in einer grossen Zahl gleichzeitig auftretender circulärer Einschnürungen und in grossen, vom Pylorus bis tief in den Darm hinuntergehenden Wellen manifestirt.

Diese Bewegung, die Folge der starken mechanischen Erregung spinaler, motorische Impulse zum Darm leitender Fasern, dauert nicht viel länger als die gleichzeitig auftretenden Streckkrämpfe der Extremitäten.

Nach Aufhören dieses immerhin bald vorübergehenden Sturmes bleibt der Darm ruhig und bewegungslos. Applicirte ich jetzt Reize, wie die beschriebene Pfefferextractaufschwemmung in mittlerer oder schwacher Concentration, dann sah ich stets unverhältnissmässig starke, viel länger als bei intacten Thieren nach gleichen Reizen auftretende Peristaltik. Dieselbe beginnt stets — im Gegensatz zum intacten Thiere — hier im unteren Theil des Dünndarms, schiebt den etwa vorhandenen Inhalt gegen die Cloake hinunter; immer höher gelegene Darmtheile schliessen sich der Bewegung an, und erst später beginnt der oberste Theil des Darms, der sonst auf den erwähnten Reiz zuerst Peristaltik zeigte, an der allgemeinen Bewegung theil zu nehmen. Diese im Verhältniss zur normalen sehr gesteigerte motorische Erregbarkeit des isolirten Darms kann nur durch

einen Wegfall sonst functionirender spinaler, durch die Splanchnici zugeleiteter Hemmungen beruhen.

Vergleichen wir hiermit das Verhalten des isolirten Darms eines mit Opium vergifteten Thieres.

Nachdem eine *Temporaria subcutan* oder innerlich eine genügende Opiumdosis, die sonst stets Verminderung der Peristaltik bewirkte, (0,01—0,015 Extr.) erhalten hatte, wurde nach 15—20 Minuten zu einer Zeit, wo bereits volle Opiumwirkung eingetreten sein musste, Hirn und Rückenmark zerstört. Zunächst fiel dann bei der Betrachtung des Darms auf, dass die sonst nach der Rückenmarkszerstörung stets eintretende stürmische Darmperistaltik bei diesen Thieren ausblieb. Es treten wohl einige wenige circuläre Einschnürungen auf; hie und da eilte wohl auch eine kurz dauernde Welle durch einen beschränkten Darmabschnitt, von einem stürmischen Darmaufruhr war nichts zu sehen. Dieses Ausbleiben der sonst typischen Darmbewegung kann dadurch erklärt werden, dass das spinale Darmbewegungshemmungscentrum bei der Rückenmarkszerstörung mit erregt wird und überwiegt. Doch ist es nicht ausgeschlossen, dass auch die im Darm gelegenen motorischen Centren stark geschwächt sind, so dass dieselben die ihnen zueilenden motorischen Erregungen von Seiten des mechanisch gereizten Rückenmarks nicht mehr prompt aufnehmen.

Wurde nun dieser *Temporaria* etwa $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nach erfolgter Zerstörung des Centralnervensystems die Pfefferextractaufschwemmung in den Magen gebracht, in der Concentration wie sie sonst gebraucht wurde, so trat nach etwas längerer Latenzzeit als sonst, Bewegung im Darm ein, die ziemlich lange anhielt. Um eine etwa vorhandene Erregbarkeitsherabsetzung im Darm gelegener Apparate, der gegenüber nur der Wegfall stark erregter Hemmungen in den Vordergrund trat, nachzuweisen, wurden die Pfefferreize immer mehr abgeschwächt und zwar soweit, dass der isolirte unvergiftete Darm grade noch gut erregt wurde. Diese Concentration war wesentlich geringer als die für den normalen, mit dem Centralnervensystem in Verbindung stehenden Darm nöthige. Mit solcher abgeschwächten Lösung wurde ein beträchtlicher Unterschied zwischen der motorischen Erregbarkeit des isolirten mit Opium vergifteten und des isolirten

unvergifteten Darms ermittelt. Während dieser noch sehr gut reagierte, zeigte sich bei jenem deutliche Abschwächung, beziehungsweise Ausbleiben der Peristaltik. Wurde den Versuchsthiereu erst nach erfolgter Zerstörung des Centralnervensystems das Opium applicirt, dann gelang es noch besser, zumal bei stärkeren Opiumdosen Verlangsamung bezw. vollständige Aufhebung der Darmperistaltik zu erzielen.

Esculenten, die viel weniger empfindlich sind als die sonst von mir benutzten Temporarien, eigneten sich grade für diesen Versuch sehr gut.

Grosse Temporaria.

- 11 Uhr 45 Min. Hirn und Rückenmark zerstört.
- 11 - 46 - 0,02 Extr. opii subcutan.
- 12 - 15 - Die Bauchhöhle wird eröffnet.
- 12 - 22 - Pfeffer in Substanz in den Magen gebracht.
- 12 - 38 - Einmalige Peristaltik im Darm.
- 12 - 40 - Einmalige locale Contraction im Magen und Darm.
- 1 - 20 - Bis zum Ende des Versuches keine Peristaltik.

Mittelgrosse Esculenta.

- 5 Uhr 30 Min. 0,02 Extr. opii subcutan.
- 5 - 55 - Hirn und Rückenmark zerstört.
- 6 - 35 - 6 Tropfen Pfefferextractaufschwemmung mittlerer Concentration.
- 6 - 44 - } Locale Contracturen im Magen, keine Peristaltik im Magen
- 6 - 45 - } und Darm. Bis
- 6 - 52 - keine Peristaltik sichtbar.
- 6 - 53 - 4 Tropfen einer doppelt so starken Lösung wie oben.
- 7 - 10 - Da noch keine Peristaltik erfolgt, so werden 4 Tropfen derselben Lösung in den Dünndarm eingespritzt.
- 7 - 17 - } Circuläre Einschnürung im Dünndarm, keine Spur weiter-
- 7 - 19 - } gehender Peristaltik.
- 7 - 30 - Ende des Versuchs.

Man vergleiche hiermit die Peristaltik, wie sie am unvergifteten, isolirten Darm einer Esculenta auf denselben Pfefferreiz verläuft:

Mittelgrosse Esculenta.

- 6 Uhr 30 Min. Hirn und Rückenmark zerstört.
- 7 - 10 - 6 Tropfen mittelstarker Pfefferextractaufschwemmung.
- 7 - 15 - Peristaltik im Darm.
- 7 - 16 -
- 7 - 17 -

7 Uhr 18 Min.

7 - 19 - u. s. w. weitergehende peristaltische Wellen im oberen Theil des Dünndarms.

Bei innerlicher Darreichung des Opiums war Abschwächung der Peristaltik am isolirten Darm ebenso gut nachzuweisen.

Mittelgrosse Tempora.

10 Uhr 15 Min. Hirn und Rückenmark zerstört. 0,02 Extr. opii aquos. innerlich.

11 - 7 - 3 Tropfen mittelstarkes Pfefferextract.

11 - 18 - Contractur im Magen.

11 - 22 - Locale Contractur im Darm.

11 - 25 - 3 Tropfen desselben Extracts.

11 - 40 - Im unteren Theil des Darms locale Contracturen.

12 - — - Bis zum Ende des Versuches tritt keine Peristaltik auf.

Ebenso verhielt sich der isolirte Darm auf Morphin in entsprechenden Dosen. Bei höheren Opiumdosen (über 0,025 Opiumextract) bzw. längerer Zeit der Einwirkung erhält man am isolirten Darm schliesslich eine Abnahme jeder Leistungsfähigkeit. Und hierin liegt wiederum ein Beweis für die Einwirkung der Opiate auf die eigenen Centren des Magendarmkanals. Wo schliesslich auf die Einwirkung eines Giftes Lähmung eintritt, da muss auch dieser eine allmählich bis zur Paralyse sich steigernde Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit vorangegangen sein.

Der isolirte d. h. vom Hirn und Rückenmark getrennte Darm eines sonst normalen Thieres behält seine Reactionsfähigkeit auf alle sonst Peristaltik erzeugenden Reize viele Stunden lang, ja wie wir sahen, in erhöhtem Maasse, bei. Bei dem mit hohen Opium- bzw. Morphingaben vergifteten Thier erzielt man an dem isolirten Darm desselben auf die stärksten Reize, die sonst Peristaltik erzeugen, wie stärkste faradische Ströme, nur circuläre, auf Muskelwirkung beruhende Einschnürungen; stärkste Pfefferlösungen, Pfeffer in Substanz applicirt sind ganz wirkungslos. Der Darm wird weit und schlaff; selbst mechanische Reize, ferner Berührungen mit NaNO_3 , KNO_3 u. s. w. erzeugen keine localen Contracturen mehr.

Bei innerer Darreichung der Opiate tritt dieses Stadium der Lähmung wohl etwas früher ein; sonst ist ein weiterer Unterschied weder beim Opium noch beim Morphin zwischen subcutaner und innerlicher Darreichung vorhanden.

Ist totale Paralyse eingetreten, dann sind offenbar ausser den reflexvermittelnden auch die der Darmbewegung direct vorstehenden motorischen Centren vollständig gelähmt.

An dieser Stelle will ich noch eine Thatsache nachholen, die sich am intacten Thier bei Vergiftung mit höheren — noch nicht lähmenden — Dosen zeigt und die für das Verhältniss der spinalen zu den im Darm gelegenen Darmcentren von Interesse ist.

Bei etwa 0,02 Opiumextract, subcutan oder innerlich gegeben, tritt nach kurz dauernder Darmruhe spontan Darmtetanus auf. Viel später erst eintretend als die bekannten und schon erwähnten Streckkrämpfe der Extremitäten, zeigen sich plötzlich an dem vorher ruhigen Darm ohne vorhergehenden Reiz sehr zahlreiche circuläre Contracturen, die zu grossen peristaltischen Wellen sich ausbilden und vom Magen bis tief in die untersten Darmabschnitte herab eilen. Dieser Bewegungsturm fehlt an dem mit gleicher oder selbst höherer Gabe vergifteten isolirten Darm. Dagegen ist er in ähnlicher Weise am nicht vergifteten Darm zu beobachten, sobald er isolirt wird. Er kann wohl nur spinalen Ursprungs sein und ist darauf zurückzuführen, dass die im Anfang der Opiumvergiftung erregten centralen Hemmungen jetzt gelähmt werden, und zwar früher als die motorischen Apparate des Darms selbst. Denn an eine Reizung bewegender Fasern zu denken, ist in diesem allgemein paralytischen Stadium keine Veranlassung. Ist der Darm während dieses Stadiums zeitweilig in Ruhe, dann lässt er sich schon durch leichteste Reize in Bewegung versetzen, während er vorher auf starke nicht reagirte. Trotz dieser Uebererregbarkeit des Darms lässt die Reflexerregbarkeit des Thieres auf sensible Darmreize keine Steigerung erkennen; im Gegentheil die Darmempfindlichkeit nimmt immer mehr ab.

Wie beim Opium, so tritt auch beim Morphin in höheren Gaben dieses Stadium der spontan sich zeigenden Darmkrämpfe ein.

So hätten wir beim Kaltblüter durch die bisher aufgezählten Versuche die Wirkung des Opiums und des Morphins auf die einzelnen zur Darmbewegung und Darmempfindlichkeit in Beziehung stehenden nervösen Centren unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Allgemeinvergiftung in den verschiedenen Stadien verfolgt.

Nun galt es noch nachzusehen, ob an der Darmwirkung des Opiums beim Kaltblüter ausser dem Morphin noch andere Alkaloide theilhaftig seien. Das Opium wirkt trotz der grossen Menge seiner unwirksamen Nebenbestandtheile mit dem Morphin quantitativ gleich stark auf das Centralnervensystem des Kaltblüters ein. (Zur totalen motorischen Lähmung einer mittelgrossen Temporaria genügen vom Morphin 0,04—0,05 und ebenso vom Opium 0,04—0,05). Es konnte sehr wohl die bessere Darmwirkung des Opiums auf denselben Ursachen beruhen, die die stärkere Einwirkung desselben auf das Centralnervensystem des Kaltblüters bedingen. Doch konnten auch jene übrigen Alkaloide vielleicht specifischen Einfluss auf die Darmbewegung besitzen.

Untersucht wurden Narcotin, Narcein, Thebain, Papaverin, von den übrigen Nebenbestandtheilen das meconsaure Natron.

Das Thebain, das am meisten krampferregende unter den Opiumalkaloiden, wurde in schwach mit HCl versetzter wässriger Lösung angewendet. Der HCl-Gehalt derselben betrug 0,037 pCt.

Diese Concentration beeinträchtigt, wie Controlversuche ergaben, die Erregbarkeit des Darms nicht.

Die Versuche mit Thebain ergaben keine augenfällige constante Verminderung der Peristaltik, was bei der nur kurze Zeit dauernden Herabsetzung der allgemeinen Reflexerregbarkeit des Thieres nicht wunderbar erscheint.

Gaben unter $\frac{1}{2}$ mg waren bei subcutaner Application wirkungslos; über 1,5—2 mg erzeugten gleichzeitig mit heftigen Streckkrämpfen Uebererregbarkeit des Darms, spontanen Darmtetanus. Die dazwischen liegenden Dosen ergaben bei subcutaner Application wohl eine Verminderung der Peristaltik auf die sonst benutzten Pfefferreize, doch war diese nie so stark ausgesprochen wie nach Darreichung der eben wirksamen Dosis Morphin.

Auch hielt diese Schwächung der Peristaltik nur eine halbe Stunde höchstens an, während bei passend gewählten Morphingaben jede Bewegung selbst 2—3 Stunden sistirt.

Auffällig war das, dass selbst im Stadium der allgemeinen Reflexübererregbarkeit eine nicht unbeträchtliche Verminderung der Empfindlichkeit des Thieres auf Darmreize bestand. Nur

bei innerlicher Anwendung des aus HCl-Lösung ausgefällten Alkaloids liess sich eine etwas längere Dauer und intensivere Ausprägung der Abnahme der Peristaltik constatiren.

Nur wenig günstiger gestalteten sich die Versuche mit Narcotin. Nach subcutaner Injection von 2 — 3 mg desselben in HCl-Lösung nahm auch hier die Peristaltik an Intensität ab, doch lange nicht so wie nach Opiaten. Gaben von 3 — 5 mg erzeugten ebenfalls Darmtetanus. Bei innerlicher Application liess sich schon bei 1 mg Schwächung der Peristaltik constatiren, während gleichzeitig wesentliche Vergiftungserscheinungen sonst fehlten. Die Dauer der Wirkung ist auch hier eine ziemlich kurze ($\frac{1}{2}$ —1 Stunde); selbst nach eben erst wirksamen Gaben wie 1 mg tritt nach längerer Zeit Uebererregbarkeit im Darm auf.

Das Papaverin wirkte ebenso wie die beiden vorhergehenden. Das Narcein erwies sich als wirkungslos, ebenso das meconsaure Natron. Von dem ersteren hatte es in Bezug auf das Centralnervensystem im Allgemeinen schon v. Schröder nachgewiesen¹⁾. Unmittelbar ist also aus der Wirkung der übrigen Opiumalkaloide die bessere Wirkung des Opiums nicht abzuleiten; es ist demnach die bessere Darm- und Allgemeinwirkung des Opiums beim Kaltblüter nur zu erklären durch eine Addition der Wirkung der übrigen Alkaloide zu der des Morphins. Hierbei ist vielleicht auch anzunehmen, dass bei der Opiumdarreichung durch jene erwähnten übrigen Alkaloide die Ganglienzellen des Centralnervensystems und des Darms so umgestimmt werden, dass sie für das Morphin viel empfänglicher sind.

Die Versuche am Kaltblüter hatten nun ausser der Erregung spinaler Hemmungen noch die Verminderung der Empfindlichkeit im Darm gelegener motorischer und sensibler Apparate ergeben. Diese Resultate waren am Warmblüter zu bestätigen.

Versuche am Warmblüter.

Die Versuche wurden an Kaninchen nach der zuerst von van Braam-Houckgeest²⁾ angegebenen Methode im Wasser-

¹⁾ Untersuchungen über die pharmakolog. Gruppe des Morphins. Archiv f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie. Bd. XVII.

²⁾ Pflüger's Archiv Bd. VI.

bade mit 0,5—0,6 pCt. ClNa-Zusatz bei einer Temperatur von 38° C. angestellt. Den (nicht ätherisirten) Versuchsthieren wurde das Abdomen vorsichtig unter Wasser geöffnet, durch vorsichtigen Druck auf die Seitenbauchwand der Darm zu Gesicht gebracht. Starke spontane Darmbewegungen, Pendelbewegungen sowohl wie fortschreitende Contractionen der Ringmuskulatur sah ich im Allgemeinen nur bei Thieren, die vor dem Versuch gefüttert worden waren, sonst lassen sich spontane Darmbewegungen ausschliessen. Zur Erregung von Peristaltik wandte ich in einer Zahl von Fällen das ClNa in Substanz an, das nach kurz-dauernder Application auf die Aussenfläche des Darms pyloruswärts aufsteigende, sich über 2—10 cm ausbreitende peristaltische Contractionen erzeugt. Diese auf Berührung mit jedem Na-Salz eintretende, zuerst von Nothnagel¹⁾ beschriebene Erscheinung muss, wie dieser nachgewiesen und Floël bei einer an verschiedenen Warmblütern durchgeführten Untersuchung bestätigt hat²⁾, zum grössten Theil als Nervenwirkung aufgefasst werden. So konnte das Eintreten oder Ausbleiben dieser Constriction einen bequemen Maassstab für die Erregungsfähigkeit einzelner Darmabschnitte abgeben.

In einer ersten Versuchsreihe wurden die von Nothnagel (a. a. O.) angestellten Versuche mit subcutanen Morphiuminjectionen wiederholt. Nach Injection von 0,01 bis 0,04 salzsauren Morphins wird die sonst auf Chlornatrium-Reiz eintretende peristaltische Bewegung viel schwächer, wenn auch die Contraction nicht immer genau local bleibt. Durchschneidet man das Mesenterium einer in der Continuität abgebundenen Darmschlinge in diesem Stadium, so tritt an dieser Schlinge auf Chlornatrium-Reiz die aufsteigende Contraction wieder ein. Es geht daraus hervor, dass das vor der Durchtrennung des Mesenteriums beobachtete Ausbleiben der Peristaltik auf dem Bestehen von Hemmungen beruhte, die nach Durchtrennung des Mesenteriums fortfielen.

Subcutane Injectionen von Extr. opii aquosum in wässriger Aufschwemmung hatten denselben Effect wie das Morphin; je-

¹⁾ Zur chemischen Reizung der glatten Muskeln u. s. w. Dies. Arch. Bd. 88.

²⁾ Die Wirkung der Kalium- und Natriumsalze auf die glatte Musculatur verschiedener Thiere. Pflüger's Archiv Bd. 35.

doch mussten von ersterem stets so grosse Dosen gegeben werden, dass offenbar nur der Morphingehalt des Opiums in Frage kam. Eine bessere spezifische Einwirkung des letzteren auf den Darm muss ich, bei subcutaner Injection wenigstens, in Abrede stellen. Wurde das Opium in Darmschlingen gebracht, die in der Continuität abgebunden mit dem Mesenterium noch in Zusammenhang standen, so zeigte sich hier bei vorsichtiger Chlor-natrium-Reizung schon eine Abschwächung der Peristaltik, die am übrigen Darm noch nicht so ausgesprochen war. Nach Abtrennung des Mesenteriums nahm zwar die Peristaltik auf ClNa-Reiz zu, doch erschien sie niemals so stark an den Darmschlingen, in die vorher Opiumextract injicirt ward, wie an den zur Controle abgebundenen und vom Mesenterium getrennten Schlingen, in die kein Opium gebracht worden war.

Beurtheilt wurde die Intensität der Peristaltik nach der Länge der auf vorsichtige Berührung mit ClNa peristaltisch erregten Darmpartie. Für die örtliche Beschränkung der Opiumwirkung sprach u. a. auch die Beobachtung der postmortalen Darmbewegung Morphin- oder Opium-vergifteter Thiere. Während bei einem normalen, durch Ersticken getödteten Kaninchen sich nach dem Tode eine heftige peristaltische Bewegung im ganzen Darm einstellt, die auf ClNa-Reiz noch heftiger wird, fehlt in abgebundenen, isolirt mit Opium vergifteten Darmschlingen eben getödteter Thiere stets jede heftige Peristaltik. Die auf ClNa-Reiz erfolgenden Bewegungen sind sehr wenig intensiv. Die blosse lange dauernde Abbindung einer Darmschlinge aus der Continuität konnte nicht Ursache der verminderten postmortalen Peristaltik sein, da andere gleichfalls abgebundene (d. h. noch mit dem Mesenterium in Verbindung stehende) Schlingen an dem Darmaufbruch stets Antheil nahmen. Nun ist durch die Arbeiten von Bokai¹⁾ nachgewiesen, dass der Reiz des Erstickungsblutes auf den Darm peripherisch wirkt. Es kann somit das Ausbleiben der postmortalen Peristaltik in der mit Opium behandelten Schlinge trotz Einstromens wirksamen Erstickungsblutes nur so erklärt werden, dass das in die Schlinge injicirte Opium die Empfindlichkeit der gangliösen motorischen Darm-

¹⁾ Experimentelle Beiträge zur Darmbewegung. Archiv für experimentelle Pathologie Bd. XXIII.

apparate sehr stark herabsetzt. — Aus einer Reihe von 15 mit ClNa-Reizung angestellten Versuchen seien folgende hier angeführt.

I. Versuch.

Kleines graues Kaninchen von 1200 g Körpergewicht.

- 11 Uhr 30 Min. Der Darm zeigt im Wasserbade auf ClNa-Reizung aufsteigende Contractionen.
- 11 - 45 - Es wird eine Darmschlinge A, etwa 15 cm lang, in der Continuität abgebunden und vom Mesenterium getrennt und zeigt
- 11 - 50 - auf ClNa in Substanz starke aufsteigende Peristaltik (5 cm). 0,02 Morphin wird in die Schlinge injicirt.
- 11 - 52 - Gleichlange Darmschlinge B im Dünndarm abgebunden, Mesenterium durchtrennt.
- 11 - 53 - Auf ClNa-Reiz zeigt Schlinge B starke aufsteigende Contraction (4 cm).
- 12 - 15 - Auf ClNa-Reiz zeigt Schlinge A Abschwächung der Peristaltik; Contraction bis 2 cm ausgebreitet, pendelnde und wogende Bewegung der nächstgelegenen Darmtheile schliesst sich an; keine fortschreitende typische Contraction.
- 12 - 20 - Schlinge B zeigt auf ClNa-Reiz aufsteigende peristaltische Contraction (5 cm).

II. Versuch.

Kleines Kaninchen, 1200 g schwer.

9 Uhr 10 Min. In's Wasserbad von 38° gebracht.

- 9 - 24 - Auf ClNa-Reiz aufsteigende Peristaltik in einzelnen Darmabschnitten.
- 9 - 30 - 0,03 Extr. op. subcutan.
- 9 - 45 - Peristaltik auf ClNa-Reiz unverändert.
- 9 - 46 - 0,1 Extr. op. subcutan.
- 10 - 12 - Auf ClNa-Reiz erfolgt in verschiedenen Darmabschnitten rein locale Contraction.
- 10 - 15 - Es wird eine etwa 15 cm lange Darmschlinge abgebunden und das zugehörige Mesenterium durchtrennt.
- 10 - 16 - Auf ClNa-Reiz Verstärkung der Peristaltik bis auf 3 cm (vgl. hierzu den vorigen Versuch: Die unvergiftete isolirte Darmschlinge B zeigte auf ClNa-Reiz bis 5 cm ausgedehnte Peristaltik).

Wir haben bisher die Nothnagel'sche Versuchsmethode angewendet, um den Anschluss an bisher Bekanntes nicht aufzugeben. Indessen ist die Wirkungsart des von aussen an den Darm herantretenden Reizes von dem physiologischen oder durch Arzneimittel veranlassten, von der Darminnenwand ausgehenden zu verschieden. Die merkwürdige, stets pyloruswärts aufsteigende Welle entspricht in dieser Form der physiologischen Darmbewegung

durchaus nicht. Dann ist es auch sehr schwer mit dem Kochsalzreiz stets constante Effecte zu erzielen. Bei vorsichtiger leiser Berührung des Darms kann man sehr oft fast local erscheinende, nur über einen Centimeter oder wenig mehr ausgebreitete Contracturen erhalten, während sich nach etwas stärkerem Aufdrücken des Kochsalzkrystalls die peristaltische Bewegung auf 5—10 cm aufwärts erstrecken kann. Ferner ist die Reaction auch unter normalen Verhältnissen bei möglichst gleichmässigem Reiz sehr wechselnd. Darmstellen, die eben auf ClNa -Reiz eine nur über 1—2 cm ausgedehnte Bewegung zeigten, führen nach gar nicht langer Zeit bis zu 10 cm aufwärts sich erstreckende Constrictionen aus. Diesen häufig von mir beobachteten Wechsel in der Erregbarkeit des Darmes gegen äussere Anwendung von ClNa , welcher die Beobachtung wesentlich erschwert, finde ich auch von Lüderitz¹⁾ angegeben.

Um allen diesen Uebelständen aus dem Wege zu gehen, verwandte ich in der Mehrzahl meiner an Kaninchen angestellten Versuche einen von dem Darmlumen aus wirkenden Reiz zur Erzeugung von Peristaltik. Ich erzielte dieselbe am besten durch Injection einer mit Indigcarmin gefärbten 15—20 procentigen Kochsalzlösung in's Darmlumen. Die Injectionsflüssigkeit, die jeden Ortswechsel innerhalb des Darmrohrs leicht erkennen liess, wurde in einer Quantität von 3—4 ccm in's Duodenum, und zwar meistens pyloruswärts eingespritzt. Wurde die Flüssigkeit analwärts injicirt, so wurde stets diejenige Stelle, bis zu welcher der Injectionsdruck die ClNa -Lösung getrieben hatte, als Ausgangspunkt für die sich jetzt entwickelnde Peristaltik angenommen. Die Injectionsstelle im ersten Falle, im zweiten der durch den Injectionsdruck erreichte Punkt wurden durch eine am Mesenterium ebenda befestigte Klemme markirt. Von 5 zu 5 Minuten wurden die von der Flüssigkeitssäule zurückgelegten Strecken gemessen, wobei der eben erreichte Punkt in derselben Weise wie oben angegeben, bezeichnet wurde. Eine Anzahl an normalen Thieren angestellter Vorversuche ergab einen Vergleichsmodus für die mit Opium und Morphin bei innerlicher und subcutaner Application ausgeführten Versuche.

¹⁾ Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Darmbewegung bei herabgesetzter Körpertemperatur. Dieses Archiv Bd. 116. Heft 1.

Nach subcutaner Anwendung genügender Dosen von Morphin (0,01—0,04) und Opiumextract (0,1—0,3) beobachtete ich auch nach dem eben erwähnten Prüfungsmodus verminderte Peristaltik. Die Zeit, die die Flüssigkeitssäule brauchte den Darm zu durch-eilen, betrug das Doppelte ja Dreifache der beim normalen gleich schweren Kaninchen auf denselben Reiz beobachteten.

Ausserdem zeigte der morphinisirte Darm wesentlich anders gestaltete Peristaltik als der normale nach Injection der erwähnten Kochsalzlösung. Beim normalen Kaninchen kommt es sehr häufig vor, dass aus voller Darmruhe heraus eine plötzlich entstehende peristaltische Welle durch einen grossen Theil des Darmes abwärts läuft und plötzlich angehalten aufhört. Am morphinisirten Thiere sind Bewegungen dieser Art nie zu sehen.

Die Unterschiede in der Geschwindigkeit der Peristaltik in den einzelnen Darmabschnitten, die am normalen Darm sehr bedeutende sind, sind am morphinisirten weniger gross. Längere Pausen, wie sie ohne äusserlich ersichtliche Veranlassung in der Peristaltik des normalen Darms häufig eintreten, existiren am morphinisirten nicht. Es bietet die ganze Bewegung des morphinisirten Darmes ein mehr ruhiges, gleichmässiges Bild.

Bei Injection des Opiums in den Darm selbst wird die Peristaltik erst ungefähr bei den Dosen vermindert, die auch subcutan eben wirksam sind. Auch ist jene oben erwähnte Gleichmässigkeit der Bewegung bei innerlicher Application des Morphins bezw. Opiums noch etwas prägnanter als bei subcutaner.

Eine Abnahme der Anspruchsfähigkeit des Darmes der Clna-Lösung gegenüber zeigte sich auch in abgebundenen und vom Mesenterium getrennten Schlingen sowohl bei directer Injection in die Darmschlinge selbst, als auch dann, wenn vor der Abtrennung der Schlinge das Opium subcutan injicirt worden war. Freilich trat dies nur dann hervor, wenn ich die Reizstärke passend abstufte. Abschwächung des Reizes erhielt ich entweder durch Injection einer sehr schwachen (3—4procentigen) Kochsalzlösung in die zu prüfende Schlinge selbst oder noch besser dadurch, dass ich die gewöhnlich benutzte 20procentige Kochsalzlösung in's Duodeum injicirte und eine möglichst analwärts gelegene Dünndarmschlinge auf ihre Peristaltik prüfte. Denn die Vorversuche hatten mir gezeigt, dass die Reizstärke

mit der ClNa-Lösung mit der Länge des zurückgelegten Weges abnimmt, was einer Erklärung eigentlich nicht bedarf.

I. Versuch.

Weisses Kaninchen, 1750 g schwer, wird

10 Uhr 30 Min. in's Wasserbad gebracht.

10 - 42 . Injection von $3\frac{1}{2}$ cm mit Indigcarmin gefärbter 20procentiger ClNa-Lösung pyloruswärts. Die Injectionsstelle liegt, wie Messung nach dem Tode ergab, etwa 20 cm unterhalb des Pylorus.

Die Flüssigkeit befindet sich um	unterhalb des Pylorus cm	legt also zurück in 5 Min. cm
10 Uhr 42 Min.	20	—
47 -	120	100
52 -	135	15
57 -	148	13
11 - 2 -	150	2
7 -	151	1
12 -	152	1
17 -	156	4
22 -	210	54
27 -	210	—
32 -	211	1
37 -	211	—
42 -	211	—
47 -	211	—
52 -	211	—
57 -	211	—
12 - 2 -	230	19
7 -	234	4
12 -	282	48

Die Flüssigkeit bleibt etwa 10 cm vom Sacculus rotundus entfernt stehen. (Um 11 Uhr 17 Min. wurde die 54 cm messende Strecke von einer einzigen, plötzlich entstandenen Welle zurückgelegt, die ebenso plötzlich anhielt.) Die grössere Geschwindigkeit innerhalb der ersten 5 Minuten nach der Injection ist auf die noch stark reizende Concentration der Kochsalzlösung zurückzuführen; mit fortschreitender Resorption des ClNa im Darm wird der Reiz schwächer und demgemäss die Geschwindigkeit eine geringere. Durchschnittsgeschwindigkeit für die Minute gleich $\frac{262}{90}$ gleich 2,9 cm. (Die Pause von 9 Uhr 32 Min bis 9 Uhr 57 Min. mit eingerechnet.)

II. Versuch.

Braunes Kaninchen 1300 g schwer.

4 Uhr 5 Min. 0,123 Extr. op. aquos. in den Darm injicirt.

4 Uhr 35 Min. Injection von $3\frac{1}{2}$ cm 20procentiger ClNa-Lösung in's Duodenum pyloruswärts. Injectionsstelle, nach dem Tode gemessen, 20 cm vom Pylorus entfernt.

Die Flüssigkeit befindet sich um	unterhalb des Pylorus cm	legt also zurück in 5 Min. cm
4 Uhr 35 Min.	20	—
40 -	61	41
45 -	66	5
50 -	73	7
55 -	133	60
5 - — -	148	15
5 -	187	39
10 -	190	3

Da die applicirte Opiumdosis noch keine wesentliche Wirkung zeigt, wird jetzt (5 Uhr 10 Min.) noch 0,1 Extr. op. in den Darm eingespritzt und gleichzeitig eine von der Injectionsflüssigkeit noch nicht passirte, 15 cm lange Darmschlinge im unteren Theil des Dünndarms durch Abtrennung des Mesenteriums isolirt.

5 Uhr 15 Min.	190	—
20 -	192	2

Um 5 Uhr 25 Min. tritt die Flüssigkeit in die isolirte Darmschlinge ein, und hier gestaltet sich die Peristaltik folgendermaassen:

5 Uhr 25 Min.	193	1
30 -	197	4
35 -	$197\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
40 -	$197\frac{1}{3}$	—
45 -	199	$1\frac{1}{2}$
50 -	201	2
55 -	203	2
6 - — -	205	2
5 -	206	1
10 -	207	1

Die Injectionsflüssigkeit ist am Ende der isolirten Darmschlinge angelangt.

6 Uhr 15 Min.-	212	5
20 -	218	6
25 -	222	4
30 -	226	4

6 Uhr 30 Min. Ende des Versuchs. Die Flüssigkeitssäule ist 155 cm vom Sacculus rotundus entfernt. Die Durchschnittsgeschwindigkeit innerhalb der isolirten Darmschlinge betrug also $\frac{14}{\frac{1}{3}} =$ etwa $\frac{1}{3}$ cm, die Geschwindigkeit innerhalb des ganzen Darms überhaupt $\frac{2\frac{06}{15}}{\frac{1}{3}} = 1,8$ cm.

In diesem Versuche zeigt sich somit deutlich, dass der mit Opium vergiftete Darm selbst nach Trennung vom Centralnervensystem eine wesentliche Verminderung der Peristaltik aufweist.

III. Versuch.

Braunes, etwa 1470 g schweres Kaninchen.

11 Uhr 15 Min. 0,01 Morph. mur. subcutan injicirt.

11 - 30 - Herzschlag und Athnung verlangsamt; das Thier lässt sich ruhig aufbinden.

11 - 40 - Bei Eröffnung des Abdomens im Wasserbade werden die Därme nicht hervorgepresst (beim normalen Thier erfolgt dies stets).

11 - 53 - $3\frac{1}{2}$ ccm 20procentiger ClNa-Lösung werden in den Darm anwärts injicirt und durch den Injectionsdruck 35 cm abwärts getrieben; die Injectionsstelle liegt 20 cm unterhalb des Pylorus.

Die Flüssigkeit befindet sich um	unterhalb des Pylorus cm	legt zurück also in 5 Min. cm
11 Uhr 53 Min.	55	—
58 -	80	25
12 - 3 -	96	16
8 -	106	10
13 -	110	4
18 -	113	3
23 -	117	4
28 -	120	3
33 -	130	10
38 -	141	11
43 -	$144\frac{1}{2}$	$3\frac{1}{2}$
48 -	$148\frac{1}{2}$	4
53 -	159	$10\frac{1}{2}$
58 -	168	9
1 - 3 -	171	3
8 -	173	2
13 -	199	26
18 -	219	20
23 -	221	2
28 -	222	1
33 -	224	2
38 -	225	1

Die um 12 Uhr 33 Min. und um 1 Uhr 13 Min. beobachtete grössere Geschwindigkeit ist wohl darauf zurückzuführen, dass die betreffenden Darmstellen kurz vorher mit ClNa in Substanz gereizt und in Folge dessen etwas erregbarer geworden waren. Bemerkenswerth ist in diesem Versuche das Fehlen jeder Pause. Die Geschwindigkeit betrug für die Minute $\frac{170}{105} = 1,6$ cm.

Diese wenigen, aus einer grösseren Reihe angeführten Versuche dürften das früher über die Darmwirkung Gesagte genügend erläutern.

Zum Schluss möchte ich noch die Thatsache erwähnen, dass bei innerlicher Darreichung des Opiums die Darmwirkung eine immerhin etwas bessere war als bei subcutaner. Dies könnte durch längeres Verweilen des aus dem Opium stammenden Morphins in der Darmwand erklärt werden. Und dafür spricht auch der Umstand, dass bei innerlicher Application des Opiums — natürlich in mässigen Dosen — Allgemeinerscheinungen wie Somnolenz, Verlangsamung des Pulses und der Respiration, periodische Athmung u. s. w. beim Kaninchen niemals so stark ausgesprochen sind, wie nach subcutaner Application gleich hoher oder selbst etwas kleinerer Gaben.

Diese im Gegensatz zur stärkeren Darmwirkung bei innerlicher Opiumdarreichung beobachtete Schwäche der Allgemeinerscheinungen konnte darauf beruhen, dass die resorbierten Alkaloide innerhalb der Darmwand längere Zeit liegen bleiben und an Ort und Stelle eine intensivere Wirkung entfalteten. Nun ist aber zu beachten, dass das Morphin allein, innerlich als solches gereicht, im wesentlichen fast ebenso schnell und ebenso leicht Allgemeinwirkungen erzeugt wie bei subcutaner Injection. Es hat also das Morphin für sich allein die Tendenz nicht, im Darm liegen zu bleiben. Wenn es sich in Form von Opium innerlich gereicht in der Darmwand verzögert, so müssen hieran die anderen Bestandtheile des Opiums schuld sein. Man könnte vielleicht dem entgegenhalten, dass es sich nicht um eine Resorptionsverzögerung handle, sondern dass möglicherweise eine antagonistische Wirkung der anderen Alkaloide gegen das Morphin nach der Resorption im Hirn stattfinde; doch das ist mit Bestimmtheit auszuschliessen, da das Opium bei subcutaner Application in mässigen Dosen schon stark auf's Hirn wirkt, wo die Alkaloide, wenn sie einer antagonistischen Wirkung fähig wären, die beste Gelegenheit zur Entfaltung einer solchen hätten.

Ueber die Einwirkung der Opiate auf die Empfindlichkeit der Thiere auf schmerzhaftes Darmreize habe ich an Kaninchen keine Versuche angestellt, da bei diesen Thieren schon der normale Darm äusserst wenig schmerzempfindlich ist.

Die Resultate der am Kaninchen angestellten Versuche ergeben deutlicher als die am Kaltblüter, dass das Opium bezw. Morphin durch Erregung centraler Hemmungen zum grösseren

Theil, zum kleineren durch Herabsetzung der eigenen Empfindlichkeit des Darmes die Schwächung der Peristaltik erzeugt. Ein grösserer Unterschied zeigte sich nelmlich in unseren Versuchen in dem Verhalten eines morphinisirten Thieres einerseits vor, andererseits nach der Durchschneidung des Splanchnicus, als dies bei einem der Splanchnici beraubten Thiere einerseits vor, andererseits nach der Morphinisirung der Fall war. Die Versuche am Kaninchen zeigten ferner, dass das Opium subcutan nur in dem Maasse wirkt, als es Morphin enthält. Bei innerlicher Darreichung des Opiums trat die Darmwirkung etwas leichter ein, doch ist der Unterschied kein sehr erheblicher. Schliesslich ist es für wahrscheinlich anzusehen, dass die bessere Darmwirkung des Opiums bei innerlicher Application auf einer Resorptionsverzögerung des in ihm enthaltenen Morphins beruht. Uebrigens, füge ich noch hinzu, handelt es sich dabei nicht blos um eine Erschwerung der Auslaugung. Am auffallendsten ist zwar die Verzögerung bei innerlicher Darreichung des Opium purum oder des Extr. opii aquos. in Substanz bezw. in wässriger Aufschwemmung, doch ist sie auch bei Application des Opiums in gelöster Form (wässrige filtrirte Lösung des Extracts) — für die Tinctur würde somit das Gleiche gelten — deutlich vorhanden.

II b. Versuche am Menschen.

1. An Gesunden.

Von den am Menschen angestellten Versuchen erstreckte sich ein grosser Theil auf Gesunde. Es wurde bei ihnen in bestimmten Zeitabschnitten Opium und Morphin innerlich und subcutan auf die Erzielung von Stuhlverstopfung geprüft. Die dazu benutzten Versuchspersonen waren zum Theil Insassen eines Armenhauses, zum Theil Reconvalescenten aus Spitälern, die sich alle stets unter ungefähr gleichen Bedingungen in Bezug auf Nahrung, Bewegung u. s. w. befanden.

Es wurden natürlich nur solche Individuen zu den Versuchen ausgewählt, die an Opiate nicht gewöhnt waren und deren Stuhlgang regelmässig zu bestimmten Tageszeiten erfolgte. Das letztere wurde stets durch eine Controle von einigen Tagen vor der Verwendung im Versuch festgestellt. Hierbei stellte

sich zunächst in klarster Weise heraus, dass das Opium bei subcutaner Application nicht mehr leistet, als dem in ihm enthaltenen Morphin entspricht.

I. Um die täglich zu bestimmter Tageszeit, meistens am Morgen, bei meinen Versuchspersonen eintretende Defäcation um 24 Stunden hinauszuschieben, bedurfte es im Durchschnitt 0,01 bis höchstens 0,02 Morphin bei subcutaner Injection. 26 an 16 Personen mit subcutanen Morphininjectionen angestellte Versuche ergaben im Einzelnen folgende Resultate:

3 Versuche mit je 0,004, sowie

2 Versuche mit je 0,006 fielen negativ aus. In

10 Versuchen wurde je 0,01 injicirt, davon 5mal mit negativem, 5mal mit positivem Resultat; und zwar wurde in einem Falle eine Verzögerung der Defäcation um 6, in 3 Fällen um 24 und schliesslich in einem Falle um 30 Stunden erzielt.

Mit je 0,015 wurden 8 Versuche angestellt; 5mal wurde Stuhlverzögerung erzielt, und zwar erfolgte der Stuhlgang 1mal um 18 Stunden, 3mal um 24 Stunden später als sonst.

In 3 Versuchen wurde schliesslich eine Verzögerung des Stuhlganges um 24 Stunden erst durch eine subcutane Morphininjection von je 0,02 erzielt.

Die Versuche wurden zum grösseren Theil in der Weise ausgeführt, dass ich mit kleinen Dosen begann und bei denselben Personen mit der Dosis so lange stieg, bis der gewünschte Erfolg eintrat.

II. Das Extr. opii aquosum wurde in 23 Versuchen 15 Personen subcutan injicirt. Um die sonst täglich eintretende Defäcation um 24 Stunden hinauszuschieben, genügten im Durchschnitt 0,1 bis 0,15.

Die geringste injicirte Menge betrug 0,025; in einem Falle angewendet ergab derselbe ein negatives Resultat.

0,03 wurde 8mal injicirt; 1mal trat eine Verzögerung des Stuhlganges um 18 Stunden ein, in den übrigen 7 Fällen blieb ein Erfolg aus.

In 1 Versuch mit 0,04, in 5 mit 0,05, in 2 mit 0,08 wurde keine stuhlverstopfende Wirkung herbeigeführt.

Nach Injectionen von 0,1 trat dieselbe in 2 Fällen ein, und zwar erfolgte die Defäcation 24 Stunden später als sonst; in 2 Fällen wurde kein Erfolg erzielt.

Mit 0,15 wurden 2 Versuche angestellt, die eine Verzögerung des Stuhlganges um 36 Stunden zur Folge hatten.

Wie wir aus diesen Versuchen ersehen, wirkte das Extr. opii aquosum in den allermeisten Fällen erst bei einer Dosis von 0,1—0,15 (bei subcutaner Infection) stuhlverstopfend, was, einen 10procentigen Morphingehalt des Opiums vorausgesetzt, 0,01 bis 0,015 Morphin entsprechen würde.

Die eben wirksame Dosis des reinen Morphins bei subcutaner Injection ist ungefähr die gleiche (0,01—0,02); wir sehen somit, dass das Opiumextract (bei subcutaner Anwendung) nur seinem Morphingehalt entsprechend wirkt.

Gelegentlich der subcutanen Opiuminjectionen machte ich die Wahrnehmung, dass dieselben schon von 0,05, in 2 Fällen sogar von 0,03 an unangenehme Nebenerscheinungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Aufgeregtheit verursachten, während eben stuhlverstopfend wirkende Morphininjectionen ausser einer einschläfernden Wirkung und hie und da Erbrechen dergleichen Erscheinungen nicht zur Folge hatten. Aus diesen Gründen wäre es demnach ein Fehler das Opium zur Erzielung einer Darmwirkung in der Praxis subcutan anzuwenden, während gegen die Anwendung des Morphins zu diesem Zwecke nichts zu sagen ist.

III. Bei innerlicher Darreichung des Opiums sowohl in Form der Tinctura opii simplex, des Extr. opii aquos. und des Opium purum waren die zur Erzielung von Stuhlverstopfung erforderlichen Gaben um ein wenig kleiner, als bei subcutaner Injection.

Es genügten bei innerlicher Anwendung oft schon 0,06 des ursprünglichen Opiummaterials — wobei sich das Opiumextract und das Opium purum wirksamer erwiesen als die Tinctur, — während bei subcutaner Injection, wie aus den oben erwähnten Versuchen hervorgeht, — bis auf einen unter 23 Fällen — niemals eine stuhlverstopfende unter 0,1—0,15 zu erzielen war.

Im Einzelnen gestalteten sich die Versuche mit innerlicher Verabreichung der Opiate folgendermaassen:

Das Extr. Opii aquosum wurde in 22 Versuchen an 16 Personen erprobt. Die niedrigste eben wirksame Dosis betrug 0,03, die höchste 0,15.

0,03, in 2 Versuchen angewendet, erzeugte beide Male Verzögerung der Defäcation um 24 Stunden.

0,04 in 3 Versuchen, 0,05 in zweien angewendet, wirkten nicht.

0,06 wurde 9mal gegeben, davon 4mal mit negativem, 5mal mit positivem Resultat und zwar wurde 3mal der Stuhlgang um 6, 1mal um 12 und 1mal um 24 Stunden hinausgeschoben.

0,075 wirkte in 2 Fällen nicht, 1mal verzögerte es den Stuhlgang um 24, 1mal um 36 Stunden.

0,1, in 3 Fällen versucht, wirkte in zweien stopfend für 24, bzw. 48 Stunden, in einem war es ohne Erfolg.

0,15, ebenfalls in 3 Fällen gegeben, erwies sich in allen diesen wirksam und zwar 2mal für 24, 1mal für 36 Stunden.

Das Opium purum wurde in 9 Fällen an 6 Personen und zwar in Pillenform angewendet.

0,03, sowie 0,04 je 1mal versucht, zeigten keine Wirkung.

0,06, 2mal angewendet, erzeugte 1mal Stuhlverstopfung für 24 Stunden, in 1 Falle war es wirkungslos.

0,075 wirkte, 2mal versucht, beide Male für 24 Stunden.

0,1, 3mal versucht, erzeugte in 2 Fällen Verschiebung der Defäcation um 36 Stunden, in 1 Falle trat kein Erfolg ein.

Die Tct. Opii simplex schliesslich wurde in 34 Versuchen an 20 Personen angewendet.

Die niedrigste eben wirksame Dosis betrug 0,6 (12 Tropfen), die höchste 2,5 g (50 Tropfen). Dosen über 1 g wurden in kleinere getheilt verabreicht.

8 Tropfen (0,4) und 10 Tropfen (0,5) wurden je 1mal ohne Erfolg gegeben.
12 - (0,6) 2mal angewendet, wirkten beide Male verstopfend für 24 Stunden.

15 - (0,75) waren, 4mal versucht, 1mal ohne Erfolg, 3mal war das Resultat positiv und zwar wurde 2mal über 24 Stunden, 1mal über 36 Stunden dauernde Stuhlverstopfung erzielt.

20 - (1,0) wurden 2mal angewendet, 1mal mit dem Resultat einer 24stündigen Verstopfung, 1mal mit negativem Resultat.

30 - (1,5), 13mal versucht, waren in 4 Fällen ohne Wirkung, in den übrigen 9 Fällen trat Verschiebung der nächsten Defäcation, 1mal um 6, 1mal um 10, sonst um 24 Stunden ein.

45 - (2,25) wurden in 9 Versuchen gegeben, 3mal ohne, 6mal mit Erfolg. Und zwar wurde in je einem Falle Stuhlverstopfung für 12 bzw. 30, bzw. 36 Stunden, in 3 Fällen für 24 Stunden erzielt.

50 - (2,5) erzeugten schliesslich in 2 Fällen, wo mit kleineren Dosen keine Wirkung zu erzielen war, für 24 Stunden anhaltende Retardation des Stuhlgangs.

IV. An einer grossen Zahl von Versuchspersonen, die in der vorangehenden Versuchsreihe Opiate innerlich erhalten hatten, wurde nun zur Controle die stuhlverstopfende Wirkung des Morphins bei innerlicher Darreichung geprüft. In dieser Weise wurden 27 Versuche an 14 Personen angestellt.

Als kleinste eben wirkende Dosis erwies sich (in einem Falle unter 4) 0,006 Morphin; die höchste, die gegeben werden musste um Stuhlverstopfung zu erzielen, war 0,03.

0,003 wurde 2mal ohne Erfolg gegeben.

0,006, 4mal versucht, erzeugte nur in einem Falle Verzögerung der Defäcation und zwar um 6 Stunden.

0,01 wurde 8mal gegeben, 6mal mit, 2mal ohne Erfolg. Erzielt wurde 2mal eine Stuhlverstopfung für 24 Stunden, je 1mal für 6, bzw. 28, 30 und 36 Stunden.

0,015 in 9 Versuchen angewendet, war 5mal von Erfolg, und zwar wurde 3mal Verstopfung für 20, je 1mal für 6 bzw. 36 Stunden herbeigeführt.

0,02 2mal gegeben, wirkte nur in 1 Falle und zwar für 24 Stunden,

0,03 in 2 Fällen gegeben, für 30 bzw. 24 Stunden.

Wie sich aus einem Vergleich der eben erwähnten Versuchsreihe (IV) mit der vorangehenden III und I ersehen lässt, wirkte das Opium in jeder Form innerlich relativ etwas leichter stuhlverstopfend (kleinste wirksame Dosis 0,03—0,06—0,075 des ursprünglichen Opiummaterials) als das Morphin, sei es, dass letzteres subcutan oder innerlich verabreicht wurde [kleinste wirksame Dosis — bis auf eine Ausnahme (6 mg) nicht unter 0,01]. Wir machten ferner in unseren Versuchen die Beobachtung, dass, gleiche Darmwirkung vorausgesetzt, die Allgemeinerscheinungen beim Morphin sowohl bei subcutaner wie bei innerlicher Application viel bedeutender waren als beim Opium, wenn es per os gereicht wurde. Es wird somit in der Praxis mit Recht die innerliche Darreichung des Opiums bei Darmaffectionen der des Morphins vorgezogen.

Was die Wirkung der Opiate

2) in Fällen pathologisch gesteigerter Peristaltik anbetrifft, so kann z. B. bei Diarrhöen mannichfachster Aetiologie ein etwas leichteres Eintreten der antidiarrhoischen Wirkung gegenüber dem Morphin bei innerlicher Opiumapplication nicht geleugnet werden. Doch ist der Unterschied kein bedeutender. Von allen Formen, in denen hier das Opium gereicht wurde, bewährte sich in diesem Sinne am besten das Extr. Opii aquos. (allerdings in schleimiger Umhüllung also etwa mit Mucilago Gummi) in kleinen Dosen (0,02) öfters — 6 mal täglich gegeben. In einzelnen Fällen war der Unterschied zu Gunsten des Extr. Opii ein sehr wesentlicher. (Es bedurfte in 3 Versuchen vom Opiumextract nur einer Tagesdosis von 0,12—0,15, um anti-

diarrhoische Wirkung zu erzielen, während vom Morphin 0,025 bis 0,03 erforderlich waren, wobei es gleichgültig war, ob das letztere innerlich oder subcutan gegeben wurde). Doch sind so grosse Differenzen, die nur ganz vereinzelt zur Beobachtung kamen, auf Rechnung individuell verschiedener Empfänglichkeit für das Morphin zu setzen.

Was die Anordnung der Versuche im einzelnen anbetrifft, so wurde das Morphin in 16 Fällen von Diarrhoe bei 10 Personen (und zwar 8mal bei innerlicher, 8mal bei subcutaner Anwendung) auf antidiarrhoische Wirkung geprüft.

Bei innerlicher Anwendung bedurfte es in 3 Fällen einer Dosis von 0,01, in 4 Fällen 0,015 und in einem Falle 0,03, um volle Wirkung zu erzielen. Bei subcutaner Injection genügte 0,01 in 2, 0,015 in 1, 0,02 in 3, 0,025 und 0,03 in je einem Falle.

(Bemerken will ich, dass ich in diesen sowie in den folgenden Versuchen stets mit kleinen Gaben anfang und so lange stieg, bis Darmruhe erzielt war.)

Das Extr. opii aquos. wurde in 6 Fällen innerlich, in 8 subcutan versucht.

Bei innerlicher Verabreichung genügte eine Tagesdosis von 0,04 1mal, von 0,06 1mal und von 0,12 und 0,15 je 2mal. Bei subcutaner Injection brauchte ich, um den gewünschten Erfolg zu erzielen, 0,075 und 0,1 je 2mal, 0,15 1mal und 0,2 3mal.

Die Tinctura opii simplex wurde in 12 Fällen versucht. 5mal genügten 0,5, 4mal 0,75, 1mal 1,0 und in 2 Fällen erst 2,0.

Das Opium purum, natürlich nur innerlich gereicht, ergab ungefähr die gleichen Resultate, wie das Extr. opii aquos. bei gleicher Art der Darreichung.

Wie wir sehen, wirkt also auch bei pathologisch gesteigerter Darmthätigkeit das Opium nur im Falle innerlicher Anwendung etwas besser als das Morphin, sonst ihm vollständig gleich.

Die darmschmerzstillende Wirkung des Opiums tritt bei innerlicher Application und nicht zu grosser Intensität der Schmerzen auch etwas früher ein, als nach innerlicher Darreichung des Morphins. Und zwar stimmen die wirksamen Gaben mit den gelegentlich der antidiarrhoischen Wirkung erwähnten ziemlich überein. Waren jedoch die Schmerzen sehr heftige und handelte es sich darum recht schnell schmerzstillend zu

wirken, dann erwies sich eine subcutane Morphininjection von 0,01—0,015 als das wirksamste Mittel.

Die übrigen im Opium enthaltenen Alkaloide ergaben bei ihrer Prüfung auf Darmwirkung negative Resultate, so das Codein, das Papaverin, Narcotin und Narcein, wenigstens in den Dosen, die keine unangenehmen Allgemeinerscheinungen zur Folge haben; auch konnte ich nicht constatiren, dass die Wirkung einer subcutanen Morphininjection durch die Darreichung der erwähnten Alkaloide irgendwie unterstützt wurde.

XXX.

Kleinere Mittheilungen.

1.

Weitere vorläufige Mittheilung über Puerperaleklampsie mit Berücksichtigung der dabei vorkommenden Erosiones haemorrhagicae ventriculi¹⁾.

(Aus dem Pathologischen Institut in Berlin.)

Von Dr. Alexandre Favre.

Seit meiner ersten Mittheilung habe ich zwei weitere klinische Eklampsiefälle untersucht, dar unter einen mit Icterus verbundenen, und es hat sich wiederum das Resultat ergeben, dass Infection der Versuchskaninchen mit Mischculturen, welche aus den weissen Infarcten der Placenta frisch gewonnen waren, nach Behinderung der Harnsecretion dieselben Symptome (Convulsionen und Sopor) hervorzubringen im Stande ist, welche bei der Eklampsie gewöhnlich auftreten. Icterus zu erzeugen, ist mir bis jetzt mit den Culturen des ictischen Falles noch nicht gelungen, dagegen riefen die Culturen aus diesem Falle nach einseitiger Nephrotomie intensive nephritische Erscheinungen hervor, was mit dem klinischen Falle vollständig übereinstimmt. Diese Experimente schliessen, meiner Ansicht nach, auch hier die Urämie aus. Es hat sich ferner aus diesen Versuchen die Wahrscheinlichkeit ergeben, dass wir es hier mit einer Intoxication des Blutes mit Umsatzproducten von Bakterien zu thun haben, welche, analog den Harnstoff- und Gallensäurenintoxicationen bei zu grosser Anhäufung dieser Substanzen im Blute, Convulsionen, Sopor, Collaps bedingen können. Diese Symptome begünstigt eine Behinderung der Harnsecretion, doch kann zu deren Auslösung auch vielleicht die mechanische Harnretention (durch den schwangeren Uterus) unter Umständen schon genügen. Es ist daher wahrscheinlich, dass in gewissen Fällen von infectiöser

¹⁾ Erste vorläufige Mittheilung siehe Bd. 113. S. 376.