Beiträge zur Physiologie der Reizerzeugung.

II. Mitteilung.

Darm.

Von

Prof. Dr. G. Mansfeld.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Januar 1921.)

I. Fragestellung.

Untersuchungen über die Ursache des Herzschlages, deren Ergebnisse in Pflügers Archiv 184, mitgeteilt wurden¹⁾, führten zu der Erkenntnis, daß die in den Stätten der Reizbildung entstandene Kohlensäure als innerer Reiz der Herztätigkeit angesehen werden muß. Mit Rücksicht auf die Rolle der CO_2 für die automatischen Atembewegungen schien es nicht unwahrscheinlich, daß vielleicht alle automatischen Funktionen der Zelle: der regelmäßige Wechsel von Assimilation und Dissimilation auf der gleichen inneren Ursache beruht, und das wäre die Erregbarkeit der lebendigen Substanz durch jenen Stoff, welcher als letztes Glied der Dissimilationsprozesse entsteht. An der Hand dieser Vorstellung würde sich eine einfache Erklärung für den Mechanismus der Automatie ergeben, denn die Tatsache, daß die Kohlensäure das Endprodukt jeder Dissimilation einen neuen Dissimilationsvorgang einzuleiten vermag läßt uns die ununterbrochene Tätigkeit automatischer Organe verständlich erscheinen.

Aus diesem Gesichtspunkte schien es notwendig zu erfahren, ob die Kohlensäure auch an anderen selbsttätigen Organen eine ähnliche Rolle spielt als am Herzen, und so sollte das Verhalten isolierter Darmschlingen gegenüber der CO_2 untersucht werden. Unsere diesbezüglichen Versuche hatten wir bereits im Sommer 1919 begonnen, mußten sie aber wegen Übergabe der Universität Pozsony an die Tschechische Regierung abbrechen. Der Gastfreundschaft des Herrn Prof. Dr. Hans H. Meyer verdanke ich es, daß diese Untersuchungen, über welche ich in dieser und der folgenden Mitteilung berichten möchte, im Pharmakologischen Institut der Universität Wien ausgeführt werden konnten.

¹⁾ G. Mansfeld u. A. v. Szent-Györgyi, Über die Ursache des Herzschlages. Arch. f. d. ges. Physiol. 184. 236. 1920.

II. Methodik.

Die Versuche wurden an — nach der Methode von Magnus — isolierten Darmschlingen von Kaninchen und Katzen ausgeführt. Als normale Nährlösung diente Warmblüter-Ringer folgender Zusammensetzung: NaCl 0,8%, KCl 0,01%, CaCl_2 (cryst.) 0,02%, NaHCO_3 0,002 norm. Für die Versuche, in welchen die Wirkung der Akapnie untersucht werden sollte, wurden Lösungen gleicher Zusammensetzung verwendet mit dem Unterschied, daß statt des Natriumbicarbonates, in gleicher molekularer Konzentration Alkalien verwendet wurden, welche CO_2 zu binden imstande sind, also Na_2CO_3 , NaOH oder H_4NOH und daß die Lösungen unter sorgfältigstem Ausschluß der CO_2 bereitet wurden¹⁾. Durch die Nährlösungen, in welche die Darmstücke eingehängt waren, perlte reichlich Sauerstoff, und die Pendelbewegungen des Darms wurden in üblicher Weise am Kymograph registriert. Die Temperatur der Nährlösung war 38–40°.

III. Versuche und Ergebnisse.

1. In erster Reihe mußte die Frage untersucht werden, ob die automatisch-rhythmischen Pendelbewegungen von Darmstücken eine Veränderung erfahren, wenn wir die durch Zelltätigkeit gebildete CO_2 chemisch binden? Wenn wir die normale mit O_2 durchströmte Ringerlösung, in welche der Darm eingehängt seine Bewegungen am Kymograph verzeichnet, mit einer CO_2 -freien Ringerlösung vertauschen, die statt NaHCO_3 Alkalien enthält, welche CO_2 chemisch binden — verwendet wurden Na_2CO_3 , NaOH und H_4NOH — so sehen wir meistens augenblicklich, spätestens aber innerhalb einer Minute, daß der Darm stillsteht und so lange keine Bewegungen ausführt bis wieder normale Ringerlösung ihn umspült. Wir hatten in unseren Versuchen bis zu 25 Minuten gewartet ohne ein Erwachen der Darmtätigkeit während der Akapnie zu beobachten. Sobald aber wieder auf normale Ringerlösung umgeschaltet wird, beginnen die Pendelbewegungen in unverminderter Stärke. Verwenden wir eine NaHCO_3 -Ringer, welche keine freie CO_2 enthält, so erfolgt die Erholung innerhalb 4–5 Minuten; ist aber in der Lösung neben Bicarbonat etwa 0,002 norm. freie Kohlensäure gelöst, so erfolgt die Erholung augenblicklich. Ein Versuchsbeispiel ist in Abb. 1 wiedergegeben. (Die Kurven sind in der Richtung der horizontalen Pfeile zu lesen.)

2. Es frug sich nun, ob diese lähmende Wirkung der Alkalien die Folge einer Bindung von Kohlensäure ist, oder aber eine Wirkung der OH-Ionen darstellt?

¹⁾ Näheres darüber s. bei Mansfeld u. Szent-Györgyi, l. c. Irrtümlich wurde in der I. Mitteilung (Arch. f. d. ges. Physiol. 184, 241) die Konzentration der Ringerlösung an K und Ca falsch angegeben. Die Lösung, welche wir verwendeten, enthielt: 0,042% KCl und 0,048 CaCl_2 cryst.

Um dies zu entscheiden, wurde die Wirkung verschieden stark dissoziierter Basen in verschiedener Verdünnung untersucht. Das Ergebnis dieser Versuche war ähnlich jenen, welche wir am Herzen sahen. (Vgl. Abb. 2 a, b und c.) Wird die Konzentration des NaOH in der Ringerlösung auf die Hälfte vermindert (0,001 norm.) so erfahren die Bewegungen wohl eine Verminderung, welche sich in geringeren Exkursionen des Hebels kundgibt. Diese verminderte Kontraktionsenergie der Muskeln dürfte als OH-Ionen Wirkung angesehen werden, denn in einer gleich konzentrierten, aber viel schwächer dissoziierten Ammoniaklösung (Abb. 2 b) nehmen die Hubhöhen wieder zu. Eine Verringerung der Kontraktionszahl oder gar ein Aufhören der Darmtätig-

Abb. 1.

keit konnte in 0,001 norm. NaOH-Ringer niemals beobachtet werden, dagegen führt, wie wir sahen, eine 0,002 norm. H_4NOH -Ringer prompt zum Stillstand (Abb. 2 c). Die Bestimmung der OH-Ionen beider Lösungen ergab aber, daß die 0,001 norm. NaOH-Lösung noch rund 100 mal konzentrierter ist ($\text{H} = 2,34 \cdot 10^{-11}$) als die Vergleichslösung ($\text{H} = 2,15 \cdot 10^{-9}$), und so müssen wir daraus schließen, daß das Aufhören der rhythmischen Darmbewegungen nicht die Wirkung der OH-Ionen sein kann, sondern als Folge von Säurebindung in Erscheinung tritt. Daß es aber nur auf die Bindung von CO_2 ankommt zeigt die Tatsache, daß NaHCO_3 selbst in zehnfacher Konzentration unwirksam ist.

3. Aus den eben mitgeteilten Versuchen geht, wie uns scheint, die unbedingte Notwendigkeit der CO_2 für die automatischen Darm-

bewegungen hervor. Am Herzen, wo wir das gleiche feststellen konnten, ließ sich, dank der anatomischen Differenzierung der Reizbildungsapparate der Nachweis führen, daß die Akapnie den Herzmuskel selbst weder seiner Contractilität noch der Fähigkeit der Reizleitung beraubt,

Abb. 2a.

daß also die Kohlensäure nur für die Reizerzeugung unentbehrlich ist. Für die Apparate der Reizbildung konnte aber gezeigt werden, daß — obschon sie unter der Wirkung des CO_2 -Mangels ihre Tätigkeit eingestellt haben — durch jeden künstlichen Reiz erregt werden können. Diese unverminderte Erregbarkeit der untätigen Reizbildungsapparate zwang uns zu der Annahme, daß wir in der CO_2 den Reiz für die automatische Herztätigkeit zu erblicken haben.

Am Darm mußte nun ebenfalls die Frage untersucht werden, ob das Zustandekommen einer Darmkontraktion nur an die Anwesenheit von CO_2 geknüpft ist oder aber die Kohlensäure den Reiz auch für die Darmbewegungen abgibt? Daß eine Spur CO_2 in der Nährlösung die erloschene Darmtätigkeit momentan wieder

belebt, sahen wir schon früher; es mußte aber noch untersucht werden, ob der, zufolge Akapnie, stillstehende Darm seine Erregbarkeit eingeübt hat oder aber künstliche Reize mit Kontraktionen beantwortet.

Abb. 2b.

Abb. 2c.

Um dies zu prüfen, wurde der mit normaler Ringerlösung gespeiste Darm mit Einzelinduktionsströmen gereizt und die Reizschwelle für eine Extrakontraktion festgestellt. Dann wurde die Erregbarkeit während der Akapnie geprüft.

Das Ergebnis dieser Versuche war, daß die elektrische Erregbarkeit der Darmpräparate in der akapnischen Lösung trotz völliger Lähmung der automatischen Tätigkeit gut erhalten war. Jeder Induktionsschlag

löste eine ziemlich gedehnte Kontraktion aus, und nach einer langsamen Erschlaffung verfiel der Darm wieder in den früheren Ruhezustand. In einigen Versuchen mußten etwas stärkere Ströme angewendet werden, um am stillstehenden Präparate eine gleich hohe Kontraktion auszulösen, dieser Unterschied war aber gering (1–2 cm R.-A.) und auch nicht konstant zu beobachten, so daß wir kaum auf eine verminderte Erregbarkeit schließen können, um so weniger, als bei unserer Versuchseinrichtung ein Teil des Stromes seinen Weg durch die Nährlösung nahm und daher die Stromdichte durch den Flüssigkeitswechsel geringe aber unvermeidliche Änderungen erfahren mußte. Ohne also über die quantitativen Verhältnisse der Erregbarkeit Bestimmtes aussagen zu wollen, können wir behaupten, daß am akapnisch gelähmten Darm die glatten Muskeln ihre Erregbarkeit künstlichen Reizen gegenüber gut erhalten haben. Ein Versuchsbeispiel ist in Abb. 3 wiedergegeben.

Die Tatsache, daß die zufolge CO_2 -Mangel erloschene Automatie ihre Ursache nicht im Versagen des Endorgans findet, dieses vielmehr jeden Reiz mit einer normalen Kontraktion beantwortet, scheint uns zu erweisen, daß die CO_2 nicht nur eine Bedingung, sondern den Reiz selbst für die automatischen Darmbewegungen darstellt. Wird dieser von den Zellen selbst gebildete natürliche Reiz chemisch gebunden, so verharren sie in Ruhe, können aber jederzeit durch künstliche Reize zur Tätigkeit veranlaßt werden.

Zusammenfassung.

1. Die automatisch-rhythmischen Bewegungen isolierter Darmschlingen (Katze, Kaninchen) werden augenblicklich eingestellt, wenn das Natriumbicarbonat der Ringerlösung in äquimolekularer Konzentration mit Alkalien ersetzt wird, welche CO_2 zu binden fähig sind. (NaOH , H_4HOH , Na_2CO_3 .) Dieser Stillstand dauert so lange an bis wieder normale Ringerlösung als Spülflüssigkeit verwendet wird.

Abb. 3.

2. Nach Umschalten auf normale aber CO_2 -freie Ringerlösung erfolgt die Erholung in 4—5 Minuten; enthält aber die Lösung etwas freie Kohlensäure (0,002 norm.), so beginnen die Darmbewegungen augenblicklich.

3. Es konnte gezeigt werden, daß diese lähmende Wirkung der Alkalien keine Eigenschaft der OH -Ionen ist, sondern durch die Bindung der Kohlensäure zustande kommt.

4. Die Erregbarkeit des akapnischen, untätigen Darmmuskels ist künstlichen Reizen gegenüber erhalten, und somit kann die CO_2 nicht eine einfache Bedingung der Automatie sein, sondern muß — wie uns scheint — ähnlich wie am Herzen auch am Darm als Reiz der automatischen Bewegungen angesehen werden.