

DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Dreiundzwanzigster Jahrgang.

Redaction: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. A. Eulenburg und Dr. J. Schwalbe, Berlin. — Verlag: Georg Thieme, Leipzig.

Lichtensteinallee 3.

Am Karlsbad 5.

Seeburgstr. 31.

INHALT.

- Originalartikel:** I. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität in Budapest: Zur Wirkung der Opium-Alkaloide auf die Darmbewegungen. Von Dr. Z. v. Vámosy, Assistenten des Instituts.
II. Ueber rareficirende Ostitis des Warzenfortsatzes nach Otitis externa ex infectione. Von Prof. Dr. Hessler in Halle a. S.
III. Mehrere Fälle von echten Pocken und einige sich daran anschliessende Beobachtungen über die Ansteckungsgefahr bei Pocken und über die Immunität der Geimpften. Von Kreisphysikus Dr. Dietrich in Merseburg.
IV. Aus dem Stadtkrankenhaus in Gotha: Ein Beitrag zur Aetiologie der Meningitis cerebrospinalis epidemica. Von Dr. W. Müller, Assistenzarzt.
V. Ueber die geographische Verbreitung der Körnerkrankheit. Von Geh. Med.-Rath Prof. Dr. J. Hirschberg in Berlin. (Schluss.)
VI. Aus der ärztlichen Praxis: 1. Fall von Lactopheninvergiftung.

- Von Dr. Wefers in Leipe. — 2. Conservativer Kaiserschnitt (Mutter und Kind lebend). Von Dr. Gördes in Münster i. W.
VII. **Feuilleton:** Londoner Brief.
VIII. **Oeffentliches Sanitätswesen:** Aus dem hygienisch-chemischen Laboratorium der Königlichen Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen: Ein neuer Apparat zur Versendung von Wasserproben behufs bacteriologischer Untersuchung. Von Stabsarzt Dr. Schumburg. — Thesen zur Schularztfrage. — Schulzimmerfenster.
IX. **Correspondenzen und Erwiderungen:** Bemerkungen zu dem Aufsatz von Dr. Ed. Arning „Vanilleausschlag“ von Prof. Dr. L. Lewin und Dr. Th. Sommerfeld in Berlin.
X. **Mittheilungen über Congresse:** XII. Internationaler medicinischer Congress. — Lepa-Conferenz.
XI. **Kleine Mittheilungen.**

I. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität in Budapest.

(Director: Prof. Dr. A. v. Bókay.)

Zur Wirkung der Opium-Alkaloide auf die Darmbewegungen.

Von Dr. Zoltán v. Vámosy, Assistent.

Die pharmazeutische Chemie ist fortwährend bestrebt, reinere, sicherer dosirbare Arzneistoffe zu erzeugen, welche frei sind von Nebenwirkungen, die aber zugleich berufen sind, die Mutterdrogue genügend zu ersetzen und entbehrlich zu machen. — Das Criterium der letztgenannten Möglichkeit ergibt sich einerseits aus der Experimentalpharmakologie andererseits aus den am Krankenbette gesammelten Erfahrungen, indem sie beweisen, ob der durch die Chemie als sogenannter pharmakodynamischer Factor hingestellte Stoff thatsächlich diese Bezeichnung verdient, und ob die durch die Mutterdrogue erzielbaren Wirkungen durch denselben ebenfalls erreicht werden können. — Mit Ausschaltung der vielen ausser Gebrauch gesetzten, vergessenen und heute bereits durch ihre eigenen Wirkungsstoffe ersetzten pharmazeutischen Rohproducte, begegnen wir dennoch in grosser Menge noch Stoffen, deren Geheimnissen Chemiker und Pharmazenten bis auf den heutigen Tag nicht gründlich nachzuspüren vermochten und welche auch heute noch im Reiche unseres Arzneischatzes eine bedeutende Stellung behaupten.

Einer dieser Stoffe ist das Opium, welches durch das Morphin bisher nicht verdrängt werden konnte und wahrscheinlich auch niemals verdrängt werden wird. Es giebt wohl kaum einen Arzneistoff, welcher so genau analysirt worden wäre, als das Opium, sind doch aus demselben bis heute ungefähr 26 Alkaloide und eine Menge anderer Stoffe dargestellt worden; trotzdem bildet es seit seinem Bekanntwerden unangesehen der Gegenstand pharmakologischer Untersuchungen, und alldessen ungeachtet werden wir in der Litteratur wohl kaum auf irgend einem Gebiete widersprechender Meinungen begegnen, als bezüglich der Wirkung der Opiumalkaloide. — v. Schroeder¹⁾ versuchte Licht in die Frage zu bringen und fand den Grund der abweichenden Meinungen und Ansichten in den verschiedenen unreinen Präparaten vor, welche selbst einen Claude Bernard²⁾ zu täuschen imstande waren, so dass er das heutzutage bereits als unzweifelhaft wirkungslos erwiesene Narcein für ein besseres Narcoticum hielt

als das Morphin²⁾; später freilich gestand er es selbst ein, dass er nie mehr zu Narcein von gleich sicherer Wirkung habe kommen können, was sehr leicht erklärlich ist, wenn man bedenkt, dass das erst angewandte Präparat mit Morphin verunreinigt war.

Doch bezwecke ich nicht die Schilderung der allgemeinen Wirkungsweise der Opiumalkaloide, sondern vielmehr die Klärung der Frage, worin die die intensivere Peristaltik hemmende Wirkung des Opiums gegenüber derjenigen des Morphins zu suchen sei.

Die Differenzen der Opium- und Morphinwirkung hat Schroff bedeutend ausgedehnt, ja sogar in Sätze gefasst, doch verfechten seine Ansichten einen heutzutage bereits grösstentheils überwundenen Standpunkt, da die neueren Pharmakologen seine Sätze widerlegt haben³⁾ und die Praxis dieselben nicht bestätigt hat bis auf einen einzigen: die beruhigende Einwirkung auf den Darmtract. Die die stärkere Peristaltik hemmende Wirkung des Opiums erklären die pharmakologischen Arbeiten vornehmlich in zweierlei Tonarten, deren jede mehr theoretisch als praktisch erwiesen erscheint. Nach Tappeiner verhindern die den Opiaten innewohnenden Colloid- und Harzstoffe die Aufsaugung des Morphins, weshalb jenes langsamer aber anhaltender wirkt, welcher Meinung auch Cloetta-Filehne in ihrem Lehrbuche beipflichten. Derselben Ansicht ist auch Nothnagel, indem er noch hinzufügt, dass infolge dieser langsamen Resorption das wirksame Agens, das Morphin, im längeren Antheile des Darmtractes vertheilt, seine lokale Wirkung besser zu entfalten imstande sei, was mit den experimentellen Ergebnissen Nothnagel's und seinen hieraus gezogenen Folgerungen, wonach die die Peristaltik hemmende Wirkung zum grösseren Theile der Splanchnicus erregenden Wirkung des resorbirten Morphins zugeschrieben werden kann, — einigermaassen im Widerspruche zu stehen scheint. — Binz vermuthet unter den zahlreichen im Opium enthaltenen ähnlich und anders wirkenden Alkaloiden auch solche, die gleich dem Morphin auf die Gedärme hemmend einwirken. — Derselben Ansicht begegnen wir auch im Lehrbuche von Nothnagel und Rossbach.

Unter diesen hypothetischen Meinungen erschien mir der letztere als der zunächst liegende Gedanke, und nachdem mein verehrter Chef, Herr Prof. Árpád v. Bókay, meine Aufmerksamkeit ohnedies dem Papaverin gelenkt, welches vielleicht ähnlich dem Morphin die Darmbewegungen hemmend beeinflusse, — machte ich in erster Reihe die Wirkung der Opiumalkaloide auf die Peristaltik zum Gegenstande meines Studiums, welches ich

auf die sämtlichen näher bekannten und im Opium in bemerkenswerther Procentmenge enthaltenen Alkaloide ausdehnte. — Nachdem ich bereits meine Versuche grösstentheils beendet hatte, fiel mir Leubuscher's Arbeit⁴⁾ „Untersuchungen über den Einfluss der Opiumalkaloide auf die Darmbewegungen“ in die Hände, welche der Autor ebenfalls behufs Ermittlung der Verschiedenheiten der Darmwirkung von Opium und Morphin verfasst und in der Sitzung der medicinischen Section der naturwissenschaftlich-medicinischen Gesellschaft zu Jena im Jahre 1892 vorgetragen hat. Die Daten dieser Arbeit boten mir nützliche Fingerzeige und ich werde entsprechenden Ortes auf dieselben zurückkommen.

Um meine Untersuchungen mit der nöthigen vergleichenden Kritik vollziehen zu können, stellte ich zunächst mit Morphin Versuche an.

Morphin.

Nasse⁵⁾ behauptet in seiner Arbeit, dass das Morphin, intravenös eingespritzt, die Peristaltik erhöhe. Doch betreffen seine Versuche der freien Luft ausgesetzte Gedärme, weshalb deren Resultate mit Recht als fragwürdig bezeichnet werden können. — Nothnagel⁶⁾ gelangte nach seinen Versuchen an Kaninchen im Kochsalzwasserbade zu dem Ergebniss, dass subcutan gegebenes Morphin den die Peristaltik hemmenden splanchnischen Tonus erhöhe, in grösseren Dosen (je 2—3 cg) hingegen lähme; der ersteren Wirkung entspricht die Ruhe der Gedärme, deren bloss lokale Reaction auf lokal angewandte Reize (Berührung mit Kochsalz, Eisessig), der letzteren hingegen die nach grossen Dosen beobachtete verstärkte Peristaltik. — Seiner Ansicht pflichteten auf Grund ihrer Versuche Pahl und Berggrün⁷⁾ bei, und die Pharmakologen übernahmen dieselbe zum grössten Theile. So z. B. Binz, der jedoch bemerkt, dass der Gedanke sehr nahe liege, das Morphin lähme als Narcoticum die mit ihm in direkte Berührung tretenden Nervenlemente, folglich auch die darmbewegenden Ganglien; übereinstimmend äussern sich Lander-Brunton, Cloetta und Filehne, Tappeiner, Husemann und andere; Rabuteau schrieb dem Morphin anoxosmotische Wirkung zu; es besässe seiner Meinung nach demzufolge constipativen Einfluss. Schmiedeburg erklärte dagegen, dass Morphin die Darmsensibilität lokalen Reizen gegenüber herabsetze. Wilhelm Spitzer⁸⁾ modificirte im Jahre 1891 die Nothnagel'sche Theorie in der Weise, dass die die Peristaltik hemmende Wirkung des Opiums und Morphins zum grösseren Theile durch die Steigerung centraler Hemmungen wohl erklärlich sei, hierbei jedoch auch die Herabsetzung der lokalen Reflexerregbarkeit des Darmes eine Rolle spiele. Desgleichen wird in jener Arbeit auch der übrigen Opiumalkaloide Erwähnung gethan, wonach Codein, Narcotin, Papaverin und Narcein in kleinen Dosen ohne unangenehme Nebenwirkungen nach an Menschen angestellten Versuchen als auf den Darm einflusslos befunden worden sind. Zu den Nothnagel'schen und theilweise den Spitzer'schen Erfahrungen widersprechenden Resultaten gelangt Jakobj⁹⁾ mit seinen äusserst eingehenden und sorgfältigen Untersuchungen. Er meint, dass die nach Splanchnicus-Durchschneidung entstehende gesteigerte Peristaltik der eintretenden Darmhyperämie zuzuschreiben sei. Im Gegensatz zu den Experimenten älterer Autoren haben Braam-Houckgeest¹⁰⁾ und v. Bókay¹¹⁾ auf Grund sorgfältiger Versuche nachgewiesen, dass sowohl venöse als arterielle Blutüberfüllung die Gedärme in Bewegung zu setzen imstande sei und demzufolge Jakobj's Hypothese begründet erscheint. Letzterer suchte demnach nach einem Mittel, womit zwar die Darmhemmung aufgehoben, die gefässinnervirenden Splanchnicusäste jedoch unbeschädigt bleiben könnten, und fand ein solches in der Totalexstirpation der Nebennieren. — Seiner Ansicht nach stehen die Nebennieren durch die Nerven im Contacte mit den darmhemmenden Splanchnicusfasern und dem Ganglion coeliacum, überdies bewies er auf experimentellem Wege, dass die Nebennieren selbst ebenfalls Hemmungsganglien enthalten. Unter den Anatomen sprechen Kölliker, Leydig, Luschka, Moers, Zoesten und Holm von in der Parenchymschicht der Nebennieren vorkommenden Ganglien, doch welcher Art diese Zellen seien, darüber herrschen unter erwähnten Autoren beträchtliche Differenzen (Siehe Näheres und die Litteratur in der Arbeit Jakobj's S. 183). Nach Exstirpation der Nebennieren erleidet die normale Blutfüllung der Gedärme keine Aenderung, doch treten sofort Darmbewegungen auf, selbst bei hungernden Thieren mit vollkommen leerem Darmtracte. — Die Nothnagel'sche Theorie griff Jakobj in dem Punkte an, worin behauptet wird, dass Morphin in grossen subcutanen Dosen den Splanchnicus lähme und Darmbewegungen verursache. — Er fand in jedem Falle das Gegentheil und sah spontane Darmbewegungen bei hungernden Kaninchen nicht einmal nach Einspritzung von 0,08 g Morphin. Bei Vagusreizung verhalten sich die Gedärme ebenso, wie vor der Morphin-Einspritzung. Dies bekräftigt demnach Nothnagel's Ansicht keineswegs, wonach grosse Dosen von Morphin den Splanchnicus lähmen, und Jakobj zieht

hieraus den Schluss, dass auch der erste Theil der Nothnagel'schen Theorie unrichtig sei, umso mehr, da beim Kaninchen ohne Nebennieren die Reizbarkeit des Darmes vom Vagus aus nach intravenöser Morphininjection stets erhalten blieb, während, wenn dasselbe direkt in den Darm gebracht wurde, vorerst bloss an der betreffenden Darmschlinge, später im ganzen Verlaufe des Darmes absolute Ruhe eintrat und auch die Vagusreizung wirkungslos blieb. Doch spricht sich Jakobj trotz seiner sorgfältig angestellten Versuche bloss dahin aus, dass „bei Morphin und bei Opium von einer auf den in der Darmwand befindlichen Apparat ausgeübten Lokalwirkung die Rede sein könne, der zufolge jene Reize, welche sonst Darmbewegungen erzeugen, wirkungslos bleiben;“ allein welcher Art dieser Apparat wäre, darüber äusserte er sich nicht. J. Pohl¹²⁾ veröffentlicht in seiner neuesten Arbeit Versuche, welche den Resultaten Nothnagel's total widersprechen. So fand er z. B. nach subcutaner Darreichung von 0,02 g Morphin bei Kaninchen die normale Lokalerregbarkeit des Darmtractes durchaus unverändert, selbst als er die Dosis bis zu 0,08 g allmählich steigerte und das Kaninchen sich bereits in Agonie befand; die Splanchnici konnten ebenfalls nicht gelähmt sein, da sich auf deren Reizung sofort vollkommene Ruhe der Gedärme einstellte. Pohl war ebenfalls nicht imstande — übereinstimmend mit Jakobj —, das von Nothnagel beschriebene zweite und dritte Stadium d. h. die Periode der mit gesteigerter Peristaltik combinirten Splanchnicuslähmung und der wieder mit völliger Darmruhe einhergehenden totalen Darmparalyse (Lähmung der Vagusäste und der automotorischen Darmganglien) zu beobachten. Endlich bestätigt auch Pohl die Ansicht Jakobj's, dass die die Peristaltik hemmende Wirkung des Morphins auf die Abnahme der Reizbarkeit des in der Darmwand befindlichen nervösen Apparates beruhe.

Nach dergleichen erschöpfenden und ausgedehnten Untersuchungen blieb mir nichts weiter übrig, als die Experimente der letztgenannten Forscher zu wiederholen. Meine Versuche vollzog ich ausnahmslos in dem zuerst von Sanders-Ezn und Braam-Houckgeest¹⁰⁾ dann durch Spitzer, Nothnagel, v. Bókay und auch durch Jakobj angewandten 0,6%igem warmen Kochsalzbade an kleineren, nicht hungernden und hungernden Kaninchen. Von der Narkose der Thiere musste ich nach den überzeugenden Versuchen v. Bókay's¹¹⁾ und Jakobj's⁹⁾ absehen, da dieselbe nach Ansicht obiger Autoren meine Untersuchungsergebnisse beeinflusst hätte. Ich richtete meine Versuche derart ein, dass ich in die Ohrenvenen der Kaninchen bei eröffnetem Bauche im Wasserbade 0,02 g Morphin hydrochloricum spritzte, nachdem ich mich vorher von der normalen Reizbarkeit des Darmes sowohl lokalen Reizen als der Vagusreizung gegenüber überzeugt hatte. Das Ergebniss hiervon war, dass die lokale Reizbarkeit des Darmes selbst nach 0,02, ja nach 0,04 g Morphin sich nicht augenscheinlich veränderte, nach Berührung mit dem Kochsalzkrystall erhielt ich in jedem Falle eine aufsteigende Contractionswelle von 1—2 cm.

Behufs Prüfung der Allgemeinerregbarkeit des Darmes applicirte ich die Reizung des auspräparirten Vagus, womit ich am Darmtracte nicht hungernder Thiere jederzeit stärkere oder schwächere Peristaltik auszulösen imstande war, während dieselbe bei hungernden Kaninchen mit collabirtem Darne nur in dem Falle von Wirkung war, wenn ich die Nebennieren ausschaltete, oder die Splanchnici durchschnitt (Jakobj). — Bereits nach intravenöser Injection von 0,02 g Morphin nahm das Reizbarkeitsverhältniss der Gedärme Vagusreizen gegenüber beträchtlich ab, lokal blieb es aber unverändert. Da somit die lokalen Reizbarkeitsverhältnisse keine Veränderung erlitten, die Reaction auf Vagusreize hingegen abnahm, erkläre ich mir dieses Symptom derart, dass das ins Blut gespritzte Morphin nicht imstande sei, in der Darmwand seine wichtige lokale Wirkung zu entfalten (bloss insofern es auf diesem Wege — obgleich, wie es scheint, in geringem Maasse — ausgeschieden wird). Die Thatsache, dass ich durch Vagusreizung doch schwächere Darmbewegungen auslösen konnte, kann ich mir nur so erklären, dass ich den Vagus — nach Jendrassik¹³⁾ — als einen sensiblen Nerven auffasse. Das in die Vene injicirte Morphin scheint nämlich fähig zu sein durch Betäubung des Centrums zu verhindern, dass durch den Vagus centripetal geleitete Erregung im Gehirn auf centrafugale, darmbewegende Bahnen übertragen werde. Das nach toxischen Dosen Morphin von Nothnagel erwähnte zweite Stadium, d. h. die mit Splanchnicuslähmung combinirte starke Peristaltik, sah ich niemals auftreten.

Hierauf entfernte ich nach Jakobj's Methode die Nebennieren, worauf sich — mit Ausnahme eines einzigen Falles — sofort spontane Darmbewegungen einstellten, selbst bei hungernden Thieren mit collabirtem Darm. — In dem erwähnten einzigen Falle scheint die Exstirpation der linken Nebenniere keine vollkommene gewesen zu sein, oder es waren anatomische Anomalien vorhanden, da es genügte, den linksseitigen Splanchnicus zu zerreißen, damit

in Begleitung von geringer Injection die spontane Peristaltik sich einstelle. Nach Exstirpation der Nebennieren steigerte sich die Intensität der unter normalen Verhältnissen wahrnehmbaren Darmbewegungen bei Kaninchen nach Vagusreizung in ungewöhnlichem Maasse, doch schwanden dieselben in jedem Falle nach intravenöser Injection von Morphin, und in diesem Falle kann eine Steigerung der centralen Hemmung, im Sinne Cloetta's und Filehne's, nicht angenommen werden, weil die Hemmungsbahnen unterbrochen waren, wohl aber stimmt dies ebenfalls mit unserer oben erwähnten Ansicht überein. — Die Lokalirregbarkeit der Gedärme war jetzt noch weniger verändert, nach Berührung mit dem Kochsalzkrystalle konnte ich jedesmal eine sich 5 bis 6 cm aufwärts erstreckende Einschnürung wahrnehmen, selbst wenn das Thier vom Morphin bereits comatös geworden.

Bei der zweiten Serie meiner Versuche brachte ich das Morphin direkt in die Darmhöhle und erzielte durch dieses Verfahren in jedem Falle vollkommen gleiche Resultate wie Jacobj. — Es bündelte zuerst jene Darmschlinge ihre Reizbarkeit ein, in welche das Morphin gebracht worden war, und zwar selbst lokalen Reizen gegenüber; dass jedoch der NaCl-Krystall nicht einmal eine lokale Einschnürung hervorzurufen vermöge, konnte ich selbst mit den stärksten Dosen Morphin nicht erreichen, es ist demnach wahrscheinlich, dass das Morphin keine absolute Darmlähmung bewirke, sondern bloss die Leitungsfähigkeit des nervösen Apparates aufhebe, was auch das Ausbleiben der aufwärtssteigenden Welle bedingt. Dasselbe wies Pohl¹²⁾ auch für die Kaliumsalze nach, über welche nach Nothnagel die Ansicht verbreitet war, dass dieselben bloss die Muskelemente reizen und deshalb bloss eine lokale Einziehung verursachen. — Reizte ich bei Thieren nach Entfernung der Nebennieren die beiden Vagi 1 bis 2 Minuten nach Einverleibung des Morphins, dann blieb die das Morphin enthaltende Darmschlinge bewegungslos, während der übrige Theil des Darmtractes in Bewegungen gerieth. Durch diese Peristaltik gelangte dann das Morphin in weitere Darmstücke, und nach weiteren 5 Minuten kam bereits ein längeres Darmstück, nach fernerem 5 bis 10 Minuten aber der ganze Darmtract trotz Vagusreizung vollkommen zur Ruhe, und ich konnte allwärts nach Berührung mit dem Kochsalzkrystalle bloss eine örtliche Einschnürung constatiren. In diesem Falle schrieb ich dem Umstande, dass die Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit des in der Darmwand befindlichen nervösen Apparates lokalen Reizen gegenüber beträchtlich verringert war, besondere Wichtigkeit zu. In Bezug auf die Frage, um welchen Nervenapparat es sich hier handeln könne, glaube ich nicht irre zu gehen, wenn ich eine Alteration der in der Darmwand befindlichen sensiblen und motorischen, ja vielleicht auch der Hemmungsganglien annehme, was auch die obstipative Wirkung kleiner, in den Darm gebrachter, allgemeine Wirkungen durchaus nicht hervorrunder Gaben Morphin oder Opium erklären könnte. Die Betäubung der eventuell gegenwärtigen Hemmungsganglien glaube ich erwähnen zu müssen, da ich es für unwahrscheinlich halte, dass das Morphin entgegen seiner allgemein betäubenden Wirkungsweise gerade diesen Nervenapparat reizen könnte; doch erscheint die Existenz dieser Hemmungsganglien sehr fraglich, wenn wir die nach Durchtrennung der Splanchnici jedesmal auftretende verstärkte Peristaltik in Anbetracht ziehen, da dieses Symptom darauf hinweist, dass nach der Durchschneidung die Gedärme so zu sagen von jeglichen hemmenden Einflüssen vollkommen befreit werden.

Die vollständige Fruchtllosigkeit der Vagusreizung lässt sich aus der letzteren Ansicht erklären. Es ist nämlich ganz gewiss — mögen wir den Vagus als sensiblen oder motorischen Nerven auffassen, — dass, wenn die Erregung auf den centrifugalen motorischen Bahnen zur Darmwand gelangt, sie dort die Nervenendigungen, Ganglien etc. lokal betäubt findet. Zunächstliegend aber ist die Annahme, dass das dem Darne zugeführte Morphin die sensiblen Nervenendigungen der Darmwand zur Reizempfindung untüchtig mache, wodurch auch keine Reflexe derselben entstehen können, und mit der Aufhebung der Ursache auch die Wirkung — die Peristaltik — ausfallen muss. Beim gesunden oder kranken Menschen kann natürlich von Vagusreizung keine Rede sein; im Falle von Diarrhoe bei Menschen — die psychischen Durchfälle ausgenommen — handelt es sich zumeist um Lokalreize und Hyperästhesie. In solchen Fällen kann daher das per os gereichte Morphin resp. Opium bloss örtlich wirken.

Noch muss ich jener Wirkung der toxischen Dosen von Morphin gedenken, welche zahlreiche Autoren erwähnen, dass es nämlich blutige Diarrhöen erzeuge! — Dies erklären Nothnagel, Cloetta und Filehne mit Splanchnicuslähmung; doch verweise ich diesbezüglich darauf, dass weder Jacobj, noch Pohl, noch ich selbst nach colossalen Dosen Morphin intensive Darmbewegungen gesehen, und auch nach Kobert¹⁴⁾ wurde dieses Symptom bei Menschen nicht beobachtet, ausser nach protrahirten Vergiftungen und

vorzugsweise bei Hunden. — Letzteres gesteht auch Cloetta ein und führt erklärungs halber gewisse zeitliche Verschiedenheiten zwischen der Splanchnicuslähmung und der totalen Darmparalyse bei Thieren und Menschen an. Beim Menschen erfolgt die totale Darmparalyse nach seiner Ansicht, noch bevor der Splanchnicus gelähmt werde, wodurch dann peristaltische Bewegungen selbst nach Fortfall der hemmenden Factoren nicht zustande kommen können. — Demgegenüber verweise ich auf Jacobj's und meinen eigenen Befund, wonach wir totale Darmlähmung niemals beobachten konnten. Die bei mit nicht rapidem Tode endenden Vergiftungen auftretende, blutige Diarrhoe erklärt Kobert folgendermaassen: „In der zweiten Phase handelt es sich um Ausscheidung des Morphins durch die Darmschleimhaut und dadurch bedingte heftige Reizung derselben, die sich in blutigen Durchfällen kundgibt.“ — Weiterhin: „Stets geht Erbrechen voran. In beiden Entleerungen ist Morphin reichlich nachweisbar.“

Da meine bloss an Kaninchen gemachten Versuche mir bezüglich dieses Symptoms — von einer eventuell verneinenden Antwort abgesehen — keinen erklärenden Aufschluss zu bieten vermochten, kann ich mich in dessen Erläuterung nicht einlassen, sondern trete bloss in die Reihe der Zweifler und beuge mich vor der Meinung einer Autorität wie Kobert.

Bei meinen Versuchen mit dem Opium konnte ich bei Kaninchen keine bemerkenswerthen dynamischen Unterschiede wahrnehmen; nach dem Schwinden der durch den Alkohol erzeugten, geringfügigen Hyperämie (ich hatte Tinctur angewendet) verhielt sich der Darm ebenso ruhig, wie nach Morphin.

Meine Untersuchungen mit den nun folgenden Opiumalkaloiden stellte ich unter denselben Cautelen an, wie ich diese beim Morphin eingehend beschrieben, doch bediente ich mich zumeist nicht ausgehungerten Kaninchen, um mit der Vagusreizung auch unter normalen Verhältnissen Resultate erzielen zu können.

Narcotin.

Laut den pharmakologischen Lehrbüchern steht im Opium mit Rücksicht auf die Procentmenge das Narcotin dem Morphin am nächsten. Nach dem Commentar von Schneider-Vogel¹⁵⁾ schwankt der Narcotingehalt des kleinasiatischen Opiums zwischen 1,3—7,5%, im persischen wurden davon selbst 9—11% gefunden, das ostindische endlich enthält mehr Narcotin, als Morphin. — Leubuscher⁴⁾ behauptet im Resumé seiner Versuche, dass 0,04—0,06 g Narcotinum muriaticum in die Jochvene gespritzt, bei Kaninchen, wenn auch nicht sonderlich, dennoch bemerkbar die Reizbarkeit der Gedärme der Erstickungsprobe gegenüber herabsetze.*)

Meine Untersuchungen haben gezeigt, dass das unter die Haut gespritzte Narcotinum muriaticum die Empfindlichkeit der Gedärme gegen Vagusreize oder deren lokale Sensibilität durchaus nicht beeinflusst trotz Dosen von 0,10 g, ja selbst am Kaninchen war keine Betäubung wahrnehmbar. — Brachte ich das Narcotin direkt in den Darmcanal, so bildete es hier im alkalischen Medium sofort einen Niederschlag, was der betreffenden Darmschlinge eine wohl ausgesprochene gelblich weisse Färbung verlieh. Um den Niederschlag zu verhindern, konnte ich nicht Salzsäure in die Darmschlinge bringen, da dieselbe daselbst eine starke Injection und Darmbewegungen hervorgerufen hätte. Der Zusatz von einigen Tropfen Alkohol konnte der Sache ebenfalls nicht abhelfen; doch bemerkte ich, dass nach halbstündigem Warten die intensiv milchweisse Färbung des Darmes sich abschwächte und schwand, was ich aus der langsamen Resorption des ausgeschiedenen Alkaloides erklärte, und da ich von nun an die lokale Reizbarkeit der Darmschlinge stets erst nach Verlauf einer geraumen Zeit zu untersuchen begann.

Das Narcotin übt, örtlich angewandt, keine beständige Wirkung auf die Darmirritabilität. — Es kam wohl vor, dass ich eine kleine Herabsetzung der Irritabilität constatiren konnte, z. B. nach dem NaCl-Stifte eine kürzere Contractionswelle, oder bloss eine örtliche Einschnürung, doch war dieses Zeichen so wenig constant, dass wir behaupten können, das Narcotin schwäche die Reflexerregbarkeit der Darmwand kaum ab, und besitze überhaupt keinen die Peristaltik hemmenden Einfluss.

Papaverin.

Das kleinasiatische Opium enthält gewöhnlich circa 1% Papaverin, selten auch noch mehr (Schneider-Vogl¹⁵⁾ Kobert). — Schroeder¹⁾ sah nach jeder grossen toxischen Dose (bei Kaninchen nach 0,5 g per os) oft tagelang andauernden Durchfall auftreten

*) Hier sei bemerkt, dass diese sehr labile Alkaloidsalze in ein alkalisches Medium, z. B. ins Blut gebracht, sofort gefällt werden und daher ihre Injection in die Vene wegen Entstehung von Embolien keine geeignete Art der Dosirung bildet. Nach Injectionen von 1—2 g Papaverin, Narcotin oder Narceinsalz in die Ohrvene erhielten meine Versuchsthiere sofort Krämpfe, und oft gingen sie auch zugrunde, was ich mir nur als Folge der durch die ausgefallenen Krystalle entstandenen Embolien zu erklären vermag.

Leubuscher⁴⁾ sagt über seine Wirkungsweise auf den Darm, dass es dem Morphin am nächsten stehe. Seine Wirkung ist zwar nicht so sicher und prompt, aber intensiv genug. Nach Einspritzung von 0,01–0,02 g erwies sich die Erstickung als fast völlig erfolglos auf die Darmbewegung.

Nachdem ich bemerkt hatte, dass meine Thiere selbst nach intravenöser Einspritzung von bloss 0,02 g Papaverinum muriaticum sofort unter Krämpfen verendeten, gab ich das Papaverinsalz subcutan oder direkt in den Darmcanal. — Meine Versuchsergebnisse waren verschieden, doch soviel ist gewiss, dass es nächst dem Morphin die Peristaltik am sichersten hemmt, allein mit dem Morphin nicht zu vergleichen ist.

Nach subcutaner Einspritzung von 0,02–0,05 g Papaverinsalz waren die 700–900 g schweren Kaninchen nach $\frac{1}{4}$ Stunde bereits betäubt, doch traten bei Vagusreizung die Darmbewegungen noch mit kaum geschwächter Intensität zu Tage. — In einigen Fällen jedoch war die örtliche Reizbarkeit der Darmwand zu dieser Zeit schon vermindert. — Augenscheinlich war diese Verminderung, wenn ich das Papaverinsalz in eine (bei völliger Integrität der Blutcirculation!) leicht unterbundene Darmschlinge brachte, welche selbst auf Vagusreizung an der Bewegung des übrigen Darmstückes keinen Antheil nahm, auf die Berührung mit dem Kochsalzstifte bloss mit einer örtlichen, aber andauernden Einschnürung reagierte. Es kam weiterhin auch öfter vor, dass, wiewohl ich die papaverinisirte Darmschlinge mit dem NaCl-Stifte berührt hatte, nicht an dieser, sondern an der benachbarten normalen Darmschlinge eine 1–2 cm lange Contraction entstand, am Orte der Berührung aber erst nach geraumer Zeit eine lokale Einschnürung sich zeigte. — Nach Exstirpation der Nebennieren jedoch vermochte das Papaverin — weder subcutan, noch örtlich angewendet — die Peristaltik der Vagusreizung gegenüber zu hemmen. — Mit dem NaCl-Stifte erhielt ich zu dieser Zeit auch an der papaverinisirten Schlinge eine 2–3 cm lange Contraction, während dieselbe an den normalen Gedärmen 4–5 cm lang war. — Verblieb jedoch das Papaverin längere Zeit z. B. eine Stunde lang in derselben Darmschlinge, dann wurde letztere nach und nach empfindlicher, für Reize empfänglicher und injicirt, was vielleicht mit der durch Kobert gegebenen Erklärung der Durchfälle bei Vergiftungen übereinstimmen dürfte. — Meiner Meinung nach hat Leubuscher somit Recht, wenn er meint, das Papaverin stehe als ein die Peristaltik hemmendes Mittel dem Morphin am nächsten, doch kann ich seine hieran geknüpften schönen Hoffnungen, dass jene Eigenschaft des Papaverin auch für die Therapie verwendbar sein möchte, wegen der Unsicherheit seiner Wirkung nicht theilen.

Thebaïn.

Im smyrnaer, französischen und indischen Opium wurde durchschnittlich $1\frac{0}{10}$, zuweilen weniger gefunden (Schneider-Vogl¹⁵⁾ Kobert). Nach Leubuscher⁴⁾ werden die Darmbewegungen durch dasselbe nicht nur nicht gehemmt, sondern noch gesteigert, was auch ich bekräftigen kann.

Das in den Darm gespritzte Thebaïn versetzt die betreffende Darmschlinge sofort — noch bevor es imstande gewesen wäre, allgemeine Wirkungen auszulösen — in Bewegung. Besonders die ringförmigen Einschnürungen treten scharf hervor, ganz wie beim Darmtetanus, die Reaction nach Berührung mit dem NaCl-Stifte ist äusserst lebhaft; das Kaninchen verendet nach $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Stunde unter Krämpfen. — Das Thebaïn erhöht demnach die Darmreizbarkeit, erzeugt sogar starke Peristaltik.

Narceïn.

Im smyrnaer Opium zu 0,1–0,7 % zu finden (Schneider-Vogl¹⁵⁾). Leubuscher⁴⁾ erhielt mit Narceïn die Hemmung der Peristaltik betreffend absolut keine Resultate. In Dosen von 0,02 bis 0,06 g als lauwarme, wässrige Lösung unter die Haut gespritzt, bewirkte das Narceïn hydrochloricum bei Kaninchen weder Narkose, noch schwächte es die Reizbarkeit des Darmes. Direkt in den Darmcanal eingeführt, erzielte ich damit gleich unsichere und unverlässliche Resultate, wie mit dem Narcotin, so dass ich diese beiden Alkaloide als gleichwerthig betrachten zu dürfen glaube. Es kann daher auch vom Narceïn nicht behauptet werden, dass es mit einem gewissen Plus die die Darmbewegungen verhindernde Wirkung des im Opium enthaltenen Morphins zu befördern imstande wäre.

Codeïn.

Das Codeïn ist im smyrnaer, im französischen und indischen Opiumkuchen zu 0,2–0,4 % zu finden (Schneider-Vogl¹⁵⁾). Schroeder¹⁾ betonte bereits, dass bei Vergiftungen das Verhalten der Gedärme charakteristisch sei, was auch andere Autoren bestätigen. So sah z. B. Falk¹⁶⁾ im Verlaufe seiner toxiologischen Versuche allemal Durchfall eintreten. So zeigten sich auch nach Schroeder bei Hunden, sobald dieselben krampferzeugende Dosen

erhielten, sehr rasch nach subcutaner Einspritzung Durchfälle, bei Kaninchen erfolgte dies weniger rasch, doch blieb es nie aus, sobald dieselben Dosen von über 0,03 g erhielten, und die Thiere litten Tage lang an Diarrhoe. — Bei Menschen wurde solches nicht beobachtet (nur bei giftigen Dosen), doch steht ausser Zweifel, dass vom Codeïn niemals Obstipation bemerkt worden war. —

Nach Leubuscher's⁴⁾ Versuchen übt Codeïn subcutan eingespritzt keinerlei Einfluss auf die Peristaltik aus.

Meine Versuche zeigten, dass kleine Dosen von Codeïn unter die Haut gespritzt, insofern dieselben nur noch narkotische Wirkung ausüben, auf die Darmreizbarkeit keinen Einfluss haben; sobald jedoch die Dosis eine derartige ist, dass in ihrer Allgemeinwirkung die Steigerung der Reflexerregbarkeit in den Vordergrund tritt, ändern sich die Verhältnisse der Darmreizbarkeit und deren Sensibilität steigert sich, so dass in einem Falle auch spontane Peristaltik eintrat. — Direkt in den Darm befördert, steigert das Codeïn sofort die Reizbarkeit der Darmschlinge, erzeugt sogar zumeist auch spontane Darmbewegungen. — Nach längerer Zeit kommt die betreffende Darmschlinge einigermaassen zur Ruhe.

Vom Codeïn lässt sich demnach behaupten, dass es die Reizbarkeit der Gedärme erhöhe.

Kryptopin, Laudanin.

Diese beiden Alkaloide kommen im Opium so zu sagen bloss mehr in Spuren vor, da sie jedoch trotzdem unter den in sehr geringer Menge vorhandenen Opiumalkaloiden die bekanntesten sind, erstreckte ich meine Untersuchungen auch auf diese. Beide gehören zu den krampferzeugenden Giften, denn das der reizenden Einwirkung vorangehende narkotische Stadium ist so unausgesprochen, dass dasselbe vom Stadium der Irritation vollkommen verdeckt wird.

Leubuscher führte mit diesen Stoffen keine Untersuchungen aus.

Meine Versuche zeigten für beide Alkaloide — wie dies nach den Resultaten mit den übrigen krampferregenden Alkaloiden gar nicht anders zu erwarten war —, dass dieselben die Reizbarkeit der Gedärme steigern. — Nach subcutaner Injection erscheint dies bloss beim Laudanin ausgesprochen, welches direkt in den Darm gebracht auch örtliche Einziehungen auslösen kann, und bedeutend stärker wirkt, als das Kryptopin. — Die Versuche stossen auf Schwierigkeiten, da der sich rasch einstellende Tetanus sie complicirt.

* * *

Nachträglich sei noch erwähnt, dass die angewendeten Alkaloidsalze der Fabrik Merck in Darmstadt entstammten; da ich mich jedoch nicht einmal mit der Garantie der Firma begnügte, untersuchte ich dieselben von Fall zu Fall auf deren Reinheit und fand sie vollkommen rein. Obwohl nicht neu, doch jedenfalls interessant erschien mir die Wiederholung der Jacobj'schen Versuche betreffs der Nebennieren, um mich von deren Richtigkeit persönlich zu überzeugen, umso mehr, da die Physiologie selbst jetzt, sechs Jahre nach dem Erscheinen der ersten Arbeit Jacobj's, von der die Peristaltik hemmenden Rolle der Nebennieren noch immer keine Notiz zu nehmen scheint, wie dies aus einer der neuesten, die physiologische Rolle der Nebennieren behandelnden umfangreichen Arbeit¹⁷⁾ ersichtlich ist, welche bloss erwähnt, die Nebennieren seien Drüsen, welche einen zur Erhaltung des Lebens unbedingt nothwendigen Saft absondern, jedoch von deren Nervenreichthum und von ihrer die Peristaltik hemmenden Eigenschaft kein Wort sagt. — Sehr wünschenswerth erscheint es demnach, die Nebennieren auf diesen Punkt hin näher zu prüfen und ihren physiologischen Einfluss auf den Darmtract eingehender zu studiren.

Meine gegenwärtige Arbeit lieferte somit bezüglich der Aufklärung der aufgeworfenen Frage ein negatives Resultat: das Opium verdankt nämlich seine vortheilhaftere Einwirkung auf die Gedärme nicht den eventuell als Adjuvantien mitanzuwesenden Alkaloiden. — Aeusserst wichtig ist es, dass — wie aus den physiologischen Versuchen hervorgeht — die die Peristaltik hemmende Wirkung des Morphins auf lokalem Einflusse beruht und es nicht unmöglich ist, dass es gelingen wird, dies mit Hilfe der heute bereits allgemein bekannten Methoden der Pharmako-Histologie auch zu beweisen.

Litteratur:

- 1) v. Schroeder. Arch. für exp. Pathol. und Pharm. Bd. XVII. —
- 2) Cl. Bernard. Compt. Rend. LIX. — 3) Nothnagel-Rossbach, Arzneimittellehre 1894. — 4) Leubuscher, Deutsche med. Wochenschrift 1892. — 5) Nasse, Beiträge zur Physiologie der Darmbewegung, Leipzig 1866. — 6) Nothnagel, Virchow's Archiv LXXXVIII, 1884: Beiträge zur Physiol. u. Pathol. des Darmes. — 7) Pahl und Berggrün, Arbeiten aus dem Instit. f. allg. und exp. Pathol. in Wien, 1890. — 8) W. Spitzer, Virchow's Archiv CXXIII, 1891. — 9) Jacobj, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. XXIX, 1891. — 10) Braam-Houckgeest, Pflüger's Archiv, VI. 1872. — 11) v. Bókay, Arch. f. exp. Pathol. und

Pharm. XXIII. — 12) J. Pohl, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. XXXIV, 1894. — 13) E. Jendrassik, Magyar Orvosi Archivum V, 1896. 1. H. — 14) Kobert, Lehrbuch d. Intoxic. 1893. S. 555. — 15) Schneider-Vogl, Comm. z. österr. Pharmak. II. B. 1892, S. 430. — 16) Falk, Deutsche Klin. 1869 u. 1870. — 17) Dr. L. Szymonowicz, Function der Nebenniere. Pflüger's Arch. Bd. LXIV.
