

VII.

Aus dem pharmakol. Institut der deutschen Universität zu Prag.

40. Ueber Darmbewegungen und ihre Beeinflussung durch Gifte.

Erste Mittheilung.

Von

Dr. Julius Pohl,
Privatdocent.

Versuche über Darmbewegungen gehören, auch abgesehen von den technischen Schwierigkeiten, die sie bieten, zu den minder dankbaren, weil die motorischen Erscheinungen am Darm nicht entfernt in jener Regelmässigkeit zu erzielen sind, wie etwa am quergestreiften Muskel. Dies der Grund, warum die nachfolgende Darstellung sich nur mit einzelnen Punkten der Physiologie und Pharmakologie des Darmes beschäftigt, auf eine zusammenfassende Darstellung aber verzichtet. Ich hielt eben nur das für mittheilenswerth, was sich nicht etwa ein oder das anderemal, sondern unter den einmal klargestellten Bedingungen regelmässig beobachten liess.

Die wesentlichen Ergebnisse der Arbeit stammen aus der Zeit vor Erscheinen der Arbeit Jacobj's ¹⁾, worin dieser darauf aufmerksam macht, dass bei Hungerthieren der sonst störende Einfluss spontaner Bewegungen wegfällt. Dies legte die Möglichkeit nahe, durch Berücksichtigung des Ernährungszustandes in widersprechende Ergebnisse mancher Versuchsanordnung Klarheit zu bringen — eine Hoffnung, die sich jedoch bei bis in die letzte Zeit fortgeführten Versuchen nicht erfüllte.

Zur Versuchsanordnung. Die Versuche sind, wo nichts Anderes bemerkt ist, an Kaninchen ausgeführt. Dieselben waren durchschnittlich 1,8 Kilo schwer und wurden mit Hafer gefüttert. Zur Beobachtung der Darmbewegungen wird seit Sanders-Ezn und Braam-Houkgeest meist ein erwärmtes Kochsalzbad benutzt. Auch ich habe von demselben in vielen Fällen Gebrauch gemacht. Wenn nun auch

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX. S. 171.

durch dasselbe Abkühlung und Austrocknung des Darmes verhütet wird, so hat es doch gewisse Nachtheile. Vor Allem ist in demselben die Blosslegung der an der Wurzel des Mesenteriums gelegenen Nerven und die Präparation der Vagi an der Cardia erschwert, eine isolirte elektrische Nervenreizung ohne besondere Vorrichtungen unthunlich. Ich habe mich daher bei dem grössten Theil meiner Versuche eines anderen Verfahrens bedient, bei dem der blossgelegte Darm in einem auf Rectumtemperatur des Versuchsthieres gehaltenen Luftraum beobachtet wird.

Dazu dient ein doppelwandiger Kupferblechkasten, nach Art jenes, welcher zur Beobachtung der automatischen Magenbewegungen¹⁾ verwendet wurde, im Lichten 54 cm lang, 34 cm breit, 21 cm hoch. Derselbe ist auf einem transportablen Stative in beliebiger Weise stellbar. An den Längsseiten trägt er je zwei, an der Schmalseite je ein durch eine Metallplatte verschliessbares Fenster, das gross genug ist, um bequem den Arm einführen zu können. Seine obere Seite wird durch eine schwere, in Angeln bewegliche Glasplatte verschlossen, die behufs dichten Verschlusses mit einem Filzrand versehen ist. Die Höhlung der Doppelwand wird mit Wasser gefüllt, ebenso auf den inneren Kastenboden etwas Wasser gegossen, um die Luft recht feucht zu erhalten. Der Kasten wird durch einen Spiralbrenner langsam angeheizt, bis im inneren Raume die gewünschte Temperatur herrscht; durch passende Einstellung sorgt man dafür, dass diese Temperatur während der ganzen Versuchsdauer erhalten bleibt. Vorübergehendes Oeffnen der Fenster beeinflusst die Temperatur nur sehr wenig. Das auf einem in den Kasten passenden Holzgestell aufgespannte, tracheotomirte Kaninchen wird in den Kasten gesenkt, die Trachealcantile durch einen weiten Schlauch mit einem Glasrohr verbunden, das durch eine Öffnung in einem Fenster der Schmalseite nach aussen führt. Dieses Rohr mündet über einer mit Aether gefüllten Schale. Während sich das ganze Thier in einer mit Wasserdampf gesättigten, auf etwa 39° temperirten Atmosphäre befindet, athmet es von aussen kalte ätherhaltige Luft ein. Hierdurch kann das Thier in Narkose erhalten und die Aenderung der Wasser- und Wärmeabgabe durch eine gesteigerte Leistung der Athmung ausgeglichen werden. Doch sind dergleichen Momente nicht von Bedeutung. Ich habe mich oft davon überzeugt, dass man ohne Beeinflussung der Resultate den Versuch dahin vereinfachen kann, dass man das Thier durch Chloralhydrat ($\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ g subcutan) narkotisirt und ohne Trachealcantile in den Kasten bringt. Vor Beginn des Versuches neigt man den um seine horizontale Axe befestigten Kasten so, dass der Kopf des Thieres leicht gehoben ist, setzt sich an die entgegengesetzte Schmalseite, führt die Hände durch die unteren Fenster in das Kasteninnere ein und eröffnet den Unterleib des Thieres. Durch die Spiegelglasplatte übersieht der Experimentator das Operationsfeld, währen ihm durch die seitlichen oberen Fenster je nach Bedarf Instrumente, Pinsel, Lösungen u. s. w. gereicht werden können.

1) Hofmeister und Schütz, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXI.

I. Physiologisches.

a) Rhythmus der Pendelbewegungen.

Beobachtet man den Kaninchendünndarm durch das blossgelegte Peritoneum, ohne Eröffnung desselben, so sieht man Minuten lang absoluten Stillstand des Darms; dann treten die unter dem Namen Pendelbewegungen schon oft beschriebenen Bewegungen ein, um nach kurzer Zeit zu erlöschen. Legt man den Darm im Kasten bloss, so ist er die ersten Momente ebenfalls bewegungslos; dann beginnen die eben erwähnten Pendelbewegungen, die sich durch Stunden ohne jede qualitative oder quantitative Aenderung erhalten. Ringförmige Einschnürungen treten nur bei zufälligen Störungen auf. Bei den Pendelbewegungen geht die Verkürzung rascher vor sich, als die Erschlaffung. Im Durchschnitt erfolgen 16—18 solcher Contractionen in der Minute. Lüderitz¹⁾ sah im Kochsalzbade 19—22 Contractionen am Duodenum und oberen Jejunum, am unteren Dünn- und Dickdarm 18 Contractionen. Hiergegen müsste man nach den Curven von Salvioli²⁾ über Bewegungen am isolirten Darm 8—10 Bewegungen in der Minute annehmen.

Ist dieser Rhythmus einer Beeinflussung durch Nervenreizung zugänglich? Als Beleg sei ein einzelner Versuch angeführt.

Versuch I.

Aethernarkose, Temperatur 38°.

Rhythmus der Pendelbewegungen: 18, 16, 16, 16 pro Minute. Reizung der Mesenterialnerven einer Schlinge mit dem unterbrochenen Strom:

Bei einem Rollenabstand von 20 cm Rhythmus = 17 pro Minute.

18 = = = 16 = =

15 = = = 15 = =

13 = Ausfall der Bewegungen.

14 = Rhythmus = 16.

Präparation der Nervi vagi an der Cardia und Reizung mit demselben Strom.

Bei Rollenabstand = 13 cm nach einem Latenzstadium von etwa 2 Secunden werden die Pendelbewegungen kräftiger. Rhythmus = 15 pro Minute.

Neuerliche Reizung bei Rollenabstand = 13 cm, es tritt wieder Verstärkung der Bewegungen ein, an einzelnen Stellen locale Contraction, Rhythmus = 18 pro Minute.

In einem zweiten Falle, wo es gelang, die Hemmungswirkung von den Splanchnicusästen aus durch Reizung feiner abzustufen, sah

1) Virchow's Archiv. Bd. CXXII. S. 29.

2) Du Bois-Reymonds's Archiv 1880. Suppl.-Bd. S. 95.

man, wie mit Einsetzen der Hemmung die Bewegungen wohl schwächer wurden, der Zahl nach aber unverändert blieben. Ja selbst bei sehr ausgeprägter Hemmungswirkung konnte man bei genauem Hinzusehen noch immer leichte Ansätze zu Pendelbewegungen vom selben Rhythmus wie vor der elektrischen Reizung wahrnehmen.

Da die beobachteten Contractionszahlen zwischen den normalen Werthen schwanken, so darf man sagen: der Rhythmus der Pendelbewegungen lässt sich durch Vagus- und Splanchnicusreizung nicht beeinflussen. Dies Verhalten deutet darauf hin, dass der Rhythmus von innerhalb der Darmwand selbst gelegenen Apparaten regulirt wird. Damit steht in Uebereinstimmung, dass am ausgeschnittenen und lebendig erhaltenen Darmstück diese Bewegungen in gleicher Folge vor sich gehen, wie am intacten Darmrohr.

Lässt man aus einer höher gelegenen Schlinge Inhalt in eine tiefere fliessen, so tritt keine Aenderung des Rhythmus ein. Ferner fand ich nach 4 tägiger Nahrungsentziehung denselben Rhythmus wie sonst (18 Contraktionen pro Minute).

b) Einfluss der mechanischen Reizung.

Auf mechanische Reize antwortet die Darmwand in der überwiegenden Zahl der Fälle ebenso wie auf elektrische Reizung. Fingerdruck, Pressen zwischen Branchen einer Pincette lösen eine aufsteigende Contraction aus.

Eine besondere Form der mechanischen Reizung ist die Ausdehnung des Darmes von innen her durch Aufblasen. Führt man durch die Darmwand eine Canüle (z. B. die einer Pravaz'schen Spritze), an die ein Schlauch befestigt ist, ein und bläst mässig auf, so sieht man sehr häufig sich wiederholende absteigende peristaltische Wellen auftreten. Auf eine Verwerthung dieser Beobachtung zur Deutung der normalen Fortbewegung von Inhaltmassen im Darm lasse ich mich nicht ein, da diese Bewegungen ebensowenig regelmässig auftreten, als jene, die Lüderitz¹⁾ nach Einführung eines Kautschukballons in das Darmlumen beobachtet hat. Auch Aufblasen mit Kohlensäure²⁾ ist sehr oft erfolglos. War die Dehnungsbewegung aufgetreten, so war sie durch elektrische Reizung der zutretenden Mesenterialnerven prompt hemmbar. Sie erfolgte ferner in ungeschwächter Intensität nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung an der Cardia.

1) Virchow's Archiv. Bd. CXVIII. S. 19.

2) Bokay, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIII. S. 225.

c) Antagonismus der directen Reizung und der Hemmungswirkung.

Die in der Literatur sich findende Angabe, dass schwache elektrische Reizung des N. splanchnicus oder der Mesenterialnerven vor Eintritt der Hemmungswirkung Bewegungen hervorruft, fand ich für die Norm unzutreffend.

Durch directe Reizung des Darmes entstehende Bewegungen können durch faradische Erregung der Mesenterialnerven gehemmt werden. Es schien nun nicht unwichtig, über den Erfolg der gleichzeitigen directen und der Splanchnicusreizung quantitative Vorstellungen zu gewinnen. Hierüber seien folgende aus zwei Versuchen zusammengestellte Daten angeführt.

Versuch II.

Aethernarkose, Kastentemperatur 38°.

1. Directe Darmreizung bei einem

Rollenabstand = 14 cm erzielt locale Contraction.

= 13 = aufsteigende =

= 14 = =

Reizung des zu dem betreffenden Darmstück zutretenden Mesenterialnerven bewirkt bei Rollenabstand = 13 cm Ruhigstellung des Darmes, Ausfall der Pendelbewegungen. Bei gleichzeitiger Reizung, und zwar der Darmwand bei Rollenabstand = 14 cm, der Nerven bei Rollenabstand = 13 cm tritt aufsteigende Contraction ein.

2. Direct bei Rollenabstand = 14 cm tritt aufsteigende Contraction ein, Reizung des Mesenterialnerven bei Rollenabstand = 12½ bewirkt völlige Ruhigstellung des Darmes. Bei gleichzeitiger Reizung mit denselben Stromstärken tritt Hemmung der Pendelbewegung ein.

3. Bei directer Reizung, bei Rollenabstand = 12 cm, tritt aufsteigende Contraction ein. Der Mesenterialnerv bei Rollenabstand = 9 cm gereizt ruft Ruhigstellung des Darmes hervor. Bei gleichzeitiger Reizung mit denselben Strömen tritt nur locale Contraction ein. Selbst noch 20 Secunden nach der Mesenterialnervenreizung ruft die directe Reizung nur locale Contraction hervor.

4. Direct bei Rollenabstand = 15 cm, nach 5 Secunden aufsteigende Contraction. Mesenterialnervenreizung bei Rollenabstand = 14 cm Ruhigstellung des Darmes. Bei gleichzeitiger Reizung mit denselben Stromstärken locale Contraction nach 11 Secunden.

5. Direct bei Rollenabstand = 9 cm: aufsteigende Contraction, Mesenterialnervenreizung bei Rollenabstand = 11 cm: Ruhigstellung des Darmes, dann gleichzeitig direct bei 9, am Nerven successive, bei Rollenabstand = 10, 9, 7, 5 cm, endlich bei übereinandergeschobenen Rollen gereizt: in allen Fällen aufsteigende Contraction.

6. Direct bei Rollenabstand = 9 cm: aufsteigende Contraction. Wird nun gleichzeitig der Mesenterialnerv bei übereinandergeschobenen Rollen gereizt, so tritt aufsteigende Contraction ein.

7. Reizt man den Mesenterialnerv, bis Stillstand und Erschlaffung des Darmes eintritt, sodann gleichzeitig die Darmwand mit einem Kochsalzkrystall, so tritt deutlich aufsteigende Contraction ein.

Die Versuche lehren also: Eben noch wirksame directe Reizung wird leicht durch Mesenterialnervenerregung gehemmt. Verstärkt man beide Ströme, so tritt statt der zu erwartenden aufsteigenden Contraction nur eine locale ein. Eine intensive Reizung der Darmwand aber kann selbst durch eine maximale Erregung der Hemmungsnerven nicht unwirksam gemacht werden. Auf den letzten Schlusssatz wird bei der Discussion der Morphinwirkung nochmals einzugehen sein.

d) Sensibilität der Darmschleimhaut.

Von den sich im und am Darm normal abspielenden Vorgängen empfangen wir in der Norm keine sensiblen Eindrücke. Dennoch könnte eine Sensibilität der Darmschleimhaut und zwar in dem Sinne bestehen, dass von derselben Erregungen zu den Ganglien der Darmwand geleitet und von da den Muskeln zugeführt würden, ohne dass sie durch den N. splanchnicus zum Centralnervensystem abgeleitet würden. Auf zahlreiche Versuche gestützt, kann ich die Sensibilität der Darmschleimhaut (gemessen durch den motorischen Effect auf die Darmmusculation) nur als eine minimale bezeichnen. Hierfür folgende Belege.

Mechanische Reizung, wie Stechen mit Nadeln, Kneipen, Zerren, Einführen von Fremdkörpern, lösen keine Darmbewegungen aus. Ebenso negativ sind thermische Reize, wie Injection von 20° kaltem Wasser, oder physiologischer Kochsalzlösung von 40° C. Von chemischen Agentien hat nur kohlensaures Kali und zwar unregelmässig theils locale, theils aufsteigende Contractionen ausgelöst, während Ammoniak, Salz-, Essig-, Milchsäure in wechselnden Concentrationen, Schwefelnatrium, 50proc. Alkohol, Senföl, Pepton, Seifenlösung, zu je 1 ccm in das Lumen der Darmschlinge injicirt, unwirksam waren. Wasserstoff war indifferent. Auf Einblasung gasförmiger Kohlensäure erfolgte oft, aber durchaus nicht immer, absteigende Contraction. War Kohlensäure unwirksam, so blieb sie es auch nach Mesenterialnervendurchschneidung. Im Allgemeinen wirkt somit Kohlensäure von innen her nicht anders als Lufteinblasung.

Diese Angaben stehen mit den Beobachtungen Bokay's (l. c.), der den Säuren, speciell den organischen eine wichtige Rolle bei der Auslösung der normalen Darmbewegungen zuschreibt, in Widerspruch. Dies warnt vor weitgehenden Schlüssen.

Ich versuchte auch dadurch die Sensibilität der Darmschleimhaut zu prüfen, dass ich im Kochsalzbad an urethanisirten Kaninchen nachsah, ob die oben genannten kräftigen chemischen Reize, wie Ammoniak, Essigsäure, nach Einführung in das Darmlumen Aenderungen im Blutdruck oder im Respirationstypus hervorriefen, ob also unter diesen Bedingungen ein Reflex in anderer Richtung als auf den Darm besteht. Der Erfolg war auch hier ein negativer.

Nicht minder unempfindlich ist die Schleimhaut gegen elektrische Reize: Ströme, die auf die Aussenfläche applicirt aufsteigende Contraction zur Folge hatten, blieben von innen her ohne Wirkung. Erst bei bedeutender Stromstärke kommt es durch Stromschleifen zu localer Contraction der Muscularis.

II. *Pharmakologisches.*

a) Wirkung von Giften bei Application auf die äussere Darmfläche.

Die Wirkung chemischer Agentien auf die Darmmuskulatur wurde bisher, zumeist nach Injection der Substanzen ins Blut studirt. Mit Ausnahme der Arbeit von Nothnagel¹⁾ und den in gleicher Richtung sich bewegenden Nachuntersuchungen, wurde noch keine systematische Experimentalreihe über die Reaction der Darmmuskularis auf directe Application chemischer Körper unternommen. Und doch hat auch diese Art der Untersuchung ihre Vortheile: es lassen sich die betreffenden Stoffe in so geringer Menge auftragen, dass Allgemeinerscheinungen, die secundär die Darmfunction beeinträchtigen könnten, vermieden werden, also nur die rein locale Darmwirkung in Erscheinung tritt; ferner ist es von Werth, eine ganze Reihe von Körpern bequem neben und hintereinander in ihrem antagonistischen Verhalten beobachten zu können.

Die Gifte werden meist in Lösung auf den im Wärmkasten blossgelegten Darm mittelst eines feinen Pinsels aufgetragen, ihre Concentration nach Bedarf verstärkt, dann wieder mit physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und durch andere ersetzt.

Die Resultate derartiger Versuche sind im Nachstehenden zusammengestellt, wobei ich die Substanzen in Gruppen zusammengefasst habe.

I. Gruppe. Die Darmbewegungen werden geschwächt bis aufgehoben durch:

Aether, Chloroform, Atropin, Morphin, Cocain, Chinolin, Codein, Amylnitrit.

1) Virchow's Archiv. Bd. LXXXVIII.

Aether über den Darm gehalten ruft Erschlaffung desselben hervor; die spontanen Bewegungen hören ganz auf, die sonst von aufsteigender Contraction gefolgte elektrische Reizung wird nur mit localer Contraction beantwortet oder bleibt erfolglos. Auf Kochsalzreizung nur locale oder gar keine Contraction. Reizung unterhalb der Applicationsstelle löst keine aufsteigende Contraction mehr aus. Ebenso ist Muscarin unwirksam.

Ebenso wie Aether bewirken alle übrigen Glieder dieser Gruppe anfangs Leitungs- später Muskellähmung.

Beim Morphin gehen der dauernden Erschlaffung schwache Contractionen voraus.

II. Gruppe. Bewegung steigernde Substanzen:

Natronsalze und Ammoniaksalze (Nothnagel).

Alkohol ist verdünnt unwirksam, concentrirt erzielt er unter Verätzung Contraction.

Coniin macht starke Contractionen.

Aconitin ($\frac{1}{2}$ Proc.) setzt stürmische, peristaltische, sich Minuten lang wiederholende Contrationen.

Muscarin setzt maximale, sich weit verbreitende Dauercontraction, die durch Atropin oder Aether aufgehoben wird.

Nicotin bringt den Darm erst zu ausgebreiteter Contraction, dann zur Erschlaffung.

Physostigmin, schwefelsaures Pyridin, amorphes Veratrin regen aufsteigende oder locale Contractionen an.

III. Gruppe. Umschriebene locale Contractionen rufen hervor:

Kaliumsalze (Nothnagel), Jod, Schwefelcalcium, Brechweinstein, Campher, Coffein, Theobromin, Digitalin, Spartein.

Was die Deutung der einzelnen in der Tabelle gedrängt angeführten Wirkungen auf ihre Angriffspunkte anbelangt, so ergeben sich hier ähnliche Schwierigkeiten, wie sie beim Herzen und der Pupille bestehen. Als Angriffspunkte kommen in Betracht: die Musculatur, die Nervenendigungen, die Nervenplexus mit ihren gangliösen Apparaten. Solange wir über die Bedeutung dieser einzelnen Theile des Nervenmuskelapparates für das Zustandekommen der Peristaltik nur ungenügende Vorstellungen haben, ist auch eine befriedigende Beantwortung der Frage nach dem Angriffspunkte jedes Giftes nicht zu erwarten. Dazu kommt noch, dass die Wirkung mancher Stoffe je nach der Dosis sich in sehr ungleichem Maasse auf mehrere der oben genannten erregbaren Elemente erstreckt. Ich muss es mir daher derzeit genügen lassen, unter Heranziehung der sonst bekannten Wirkungen der betreffenden Stoffe nur für einzelne die für eine bestimmte Localisation sprechenden Punkte zu discutiren.

Die Substanzen der ersten Gruppe lassen sehr häufig eine Wirkung in zwei Stadien erkennen, und zwar erst Schwinden der auf-

steigenden Reaction, später Ausfall der örtlichen Contractionsfähigkeit auf chemischen oder elektrischen Reiz. Dies lässt sich am ungezwungensten durch die Annahme einer Lähmung erklären, die zuerst die nervösen Apparate, später die Muskeln betrifft. Ueber das Morphin folgt Näheres unten.

Von den Stoffen der zweiten Gruppe erinnert das Nicotin in seinem Verhalten deutlich an seine Herzwirkung. Wie dort zeigt es auch am Darm zwei Phasen der Wirkung. Anfänglich treten nach beiden Seiten der Applicationsstelle peristaltische Wellenbewegungen ein, oder aber es kommt zu rhythmisch abwechselnden Contractionen und Erschlaffungen. Jetzt ist der elektrische Strom auch noch wirksam. Dann aber erschläfft der Darm dauernd, er wird elektrisch unerregbar. Der zweiten Phase nach schliesst sich das Nicotin somit an die Stoffe der ersten Gruppen. Das Aconitin stand an Intensität der ausgelösten Contractionen dem Muscarin kaum nach. Im Allgemeinen besteht zwischen den Stoffen der ersten und zweiten Gruppe ein einseitiger Antagonismus, indem es immer gelingt, die durch Glieder der letzteren hervorgerufenen Bewegungen, z. B. durch Morphin oder Atropin, aufzuheben. Die in der dritten Gruppe zusammengefassten Beobachtungen stimmen für die meisten Stoffe mit ihren sonstigen toxischen Qualitäten.

Unwirksam waren: Natriumtartrat (5 Proc.), Argentum nitricum, Senföl, Phenol, Ol. terebinth., Ol. sabinae, Aloin, Gummi Gutti, Picrotoxin, Emetin, Apomorphin, Hydrastin, Antipyrin.

Es ist bemerkenswerth, hier einige Substanzen zu finden, die man auf Grund anderer Befunde für kräftige Erreger der glatten Musculatur halten könnte, z. B. Hydrastin.

b) Wirkung der Kali- und Natronsalze.

Die interessanteste örtliche Reaction des Darms ist wohl die von Nothnagel festgestellte Kali- und Natronreaction mit ihrem Gegenbild, dem Verhalten des Darms gegenüber dem constanten und unterbrochenen Strom (Schillbach). Da Kalium- und Natronsalze gewissermassen als Reagentien auf die Darmerregbarkeit benutzt werden, so ist hier das Bedürfniss, Sicheres über ihre Angriffspunkte zu wissen, ein dringendes. Von Gründen, welche die durch Natronsalze bedingte aufsteigende Contraction als durch Erregung nervöser Elemente bedingt ansehen lassen, hat Nothnagel in erster Linie angeführt, dass die Contractionsstelle nicht immer der Berührungsstelle entspricht und dass nach Aufhören der postmortalen Bewegungen die spezifische Natronreaction ausbleibt.

Flöel¹⁾ hat gezeigt, dass dieselbe im postembryonalen Leben gleichzeitig mit der Fähigkeit zu postmortalen Bewegungen auftritt, Lüderitz²⁾, dass bei Abkühlung die aufsteigende Natroncontraction mit den spontanen Bewegungen verschwindet. Hingegen besteht die Kalireaction auch nach Abkühlung, nach Aufhören der postmortalen Bewegungen und tritt auch am embryonalen Darm auf. Dasselbe gilt übrigens auch von der localen Wirkung der Natronsalze, so dass in diesem Punkte ein Unterschied nicht besteht, mit Ausnahme des Umstandes, dass sich locale Muskelcontraction sicherer durch Kalisalz durch Natronsalze erzielen lässt, bei denen sie manchmal ganz fehlt. Es ist daher kaum anzunehmen, dass die Localwirkung durch Natronreiz in anderer Weise als bei Kalisalzen zu Stande kommt. Ob diese Wirkung nur wesentlich auf Erregung der Muskelsubstanz, oder der zwischen die Muskeln eingebetteten Plexus beruht, ist nicht einfach zu entscheiden.

Nothnagel hielt die Kalireaction für musculären Ursprungs, Flöel ist geneigt, auch den Kaliumsalzen die Fähigkeit einer Erregung nervöser Darnelemente zuzusprechen. Wenn nun auch bei Anwendung feiner Pinsel die Kalireaction geradezu punktförmig localisierbar, somit gar keine Fortleitung wahrnehmbar ist, so spricht doch der nachstehende Versuch dafür, dass es sich bei der localen Wirkung nicht bloß um eine Beeinflussung der Musculatur handeln kann. Applicirt man Atropin, Cocain oder Morphin in solchen Concentrationen auf die Darmwand, dass der elektrische Strom zwar keinen aufsteigenden, wohl aber bei derselben Stromstärke wie vordem noch locale Contraction erregt, dann ist Chlorkalium sogar in gesättigter Lösung sehr oft oder fast immer unwirksam. Da in solchem Falle die zur Hervorrufung der localen Contraction benötigte Stromstärke vor und nach der Giftapplication, z. B. des Atropins, nicht verschieden ist, so kann eine erhebliche Schmälerung der Muskeleerregbarkeit nicht vorliegen; wenn nun trotzdem das Kalisalz seine Wirkung nicht äussert, so kann sein Angriffspunkt nicht in der Musculatur selbst liegen, sondern muss in den nervösen Elementen derselben gesucht werden, was mit der sonst nachgewiesenen Lähmungswirkung des Atropins auf Nervenendigungen im Einklang steht. Es ist somit beim Zustandekommen der Kaliwirkung eine Reizung der intramusculären Nerven, vermuthlich der Nervenendigungen, wesentlich betheiligt.

1) Pflüger's Archiv. Bd. XXXV. S. 157.

2) Virchow's Archiv. Bd. CXVI.

Diese Deutung steht in Uebereinstimmung mit dem Verhalten des nervenlosen Kaninchenureters, welcher weder auf Kali- noch auf Natronsalze in ähnlicher Weise wie der Darm reagirt.

Dass die aufsteigende, sogenannte spezifische Natriumcontraction durch Fortpflanzung örtlich gesetzter Erregung auf nervösen Bahnen zu Stande kommt, wird von keiner Seite bestritten. Soweit mir bekannt, ist diese Darmwirkung der Natronsalze, sowie der auffällige Unterschied gegenüber jener der Kalisalze bisher nicht mit den anderweitigen Wirkungen dieser Salze in Beziehung gebracht worden. Und doch finden sich hier naheliegende Analogien, welche ein Verständniss der Erscheinungen ermöglichen.

Lässt man auf den Ischiadicus eines Froschmuskelpreparates an streng umschriebener Stelle einerseits Chlornatrium, an einem zweiten Präparat Chlorkalium einwirken, so ergiebt sich ein auffallender Unterschied. Das Kochsalz veranlasst schon in Concentrationen von 4—5 Proc. andauernde Zuckungen, eventuell Tetanus im zugehörigen Muskel, während Chlorkalium nur vorübergehend im Beginn schwache fibrilläre Zuckungen auslöst. Hirschmann¹⁾ und Grützner²⁾ sahen von Kalisalzen bei entsprechenden Concentrationen überhaupt keine Reizwirkung. Prüft man die Leitungsfähigkeit der betreffenden Nervenstrecke durch elektrische Reizung oberhalb derselben, so ergiebt sie sich im ersten Fall als normal, im zweiten als ausserordentlich geschwächt bis aufgehoben (Ranke, Grützner).

Es liegt nun nahe, die Erscheinungen am Darm aus ähnlichen Wirkungen zu erklären. Chlornatrium erzeugt, auf die Serosa gebracht, sobald es durch Diffusion mit den motorischen Nervenbahnen in Berührung gekommen, eine Erregung, deren Effect sich, wie beim quergestreiften Muskel durch Tetanus, hier durch weitgehende Dauercontraction äussert, während Chlorkalium, sei es, weil ihm die Reizwirkung abgeht oder durch rasche Vernichtung der nervösen Leitungsfähigkeit, am Darm ebensowenig aufsteigende Contraction als am quergestreiften Muskel einen Tetanus hervorruft. Diese Auffassung setzt voraus, dass das Kali am Darm das Leistungsvermögen für Nervenirregung vernichtet, während Chlornatrium keinen solchen Erfolg hat. Dem ist nun thatsächlich so. Nur in jenen Fällen, wo die durch Kochsalz bewirkte Aetzwirkung sehr tiefgreifend ist, büssen die Muskeln die Erregbarkeit gänzlich ein.

Ich führe hierüber folgende, aus verschiedenen Versuchen herausgehobene Befunde an.

1) Pflüger's Archiv. Bd. II. S. 314.

2) Ebenda. Bd. LIII. S. 117.

α) Der Darm zeigt bei Rollenabstand = 15 cm aufsteigende Contraction. Sodann Aufpinselung 10 proc. Kaliacetatlösung. Nach 4 Minuten erschlafft die ganz umschriebene contrahierte Stelle. Elektrische Reizung wirkt an dieser Stelle nur local. Selbst bei Rollenabstand = 10 cm keine Weiterleitung der Reizung sichtbar.

β) NaCl-pinselung: aufsteigende Contraction, dann elektrische Reizung bei Rollenabstand = 15 cm wirksam.

γ) Na-Acetat 10 Proc.: aufsteigende Contraction, nach Erschlaffung ist elektrische Reizung bei Rollenabstand = 15 cm wirksam.

δ) K-Acetat 10 Proc.: locale Contraction, nach Erschlaffung ist elektrische Reizung selbst bei Rollenabstand = 10 cm unwirksam.

ε) Na-Acetat 10 Proc.: nach elektrischer Reizung bei Rollenabstand = 12 cm geht die aufsteigende Contraction durch die eingepinselte Stelle.

Ka-Acetat 10 Proc.: locale Contraction. Nach elektrischer Reizung bei Rollenabstand = 12 cm geht die Contraction nicht durch die eingepinselte Stelle.

In gleicher Weise, wie für Fortleitung des elektrischen Reizes, bedingt die Kalieinwirkung auch ein Hinderniss für die aufsteigende Contraction nach Kochsalzreizung; wird nämlich an irgend einer Stelle des Darms Chlorkalium aufgetragen und nach Abklingen der zunächst gesetzten localen Contraction unterhalb dieser Stelle mit Chlornatrium gereizt, so geht die Natroncontraction nur bis zu dieser Stelle, aber nicht durch dieselbe.

Das Kalium macht also auch am Darm nervöse Leitungsbahnen functionsunfähig.

C. Ueber die Morphinwirkung.

Ueber das Morphin seien einige ausführlichere Bemerkungen gestattet.

Aus der oben mitgetheilten Tabelle ist ersichtlich, dass die Wirkung des Morphins bei örtlicher Application auf die Darmmuskulatur in einer vorübergehenden motorischen Erregung und nachfolgender, bis zur Unerregbarkeit vorschreitender Lähmung besteht. Um zu erfahren, ob eine gleiche Wirkung als Theilerscheinung der Allgemeinwirkung des Morphins auftritt, habe ich zunächst an Kaninchen, dann an Hunden eine Reihe von Versuchen angestellt. Ich habe dabei sowohl auf Aenderung der spontanen Bewegungen, wie auf Erregbarkeitsveränderungen der Darmwand selbst geachtet.

In einer langen Kette im Wärmekasten angestellter und mannigfach abgeänderter Versuche blieb gegen mein Erwarten jede merkbare Wirkung des Morphins aus.

Nachfolgend ein einzelner Versuch als Beleg.

Versuch III. Kaninchen, Aethernarkose. Elektrische Contraction, chemische, mechanische Erregbarkeit normal, 16 Pendelbewegungen in der Minute.

6 h. 10 m. 0,02 g Morphinum hydrochl. intravenös.

6 h. 15 m. Chlornatriumreaction aufsteigend.

6 h. 15 m. 30 s. 0,02 g Morphin.

6 h. 18 m. Chlornatriumreaction aufsteigend.

6 h. 19 m. 0,02 g Morphin. Der Darm, der in völliger Ruhe befindlich ist, zeigt nach Vagusreizung schwache Bewegungssteigerung am Dünn- und Dickdarm. NaCl-Reaction besteht fort.

6 h. 26 m. 0,02 g Morphin. Tiefe Narkose; kein Cornealreflex mehr, gleichzeitig tiefe und verlangsamte Athemzüge, Pendelbewegungen, mechanische und chemische Erregbarkeit des Darmes wie vor Morphinapplication.

Splanchnicusreizung bei Rollenabstand = 12 cm bewirkt deutlich Ruhestellung.

6 h. 40 m. NaCl-Reaction besteht fort.

6 h. 41 m. 0,04 Morphin.

6 h. 55 m. Agonie, rasselndes Athmen, Chlornatriumreaction aufsteigend, Pendelbewegungen durch Mesenterialnervenreizung hemmbar.

Trotz 0,12 g Morphin ändern sich die localen Erregbarkeitsverhältnisse nicht; auch die Splanchnicusäste bleiben bis zum Abbruch des Versuches erregbar. Das gleiche negative Resultat ergab sich bei subcutaner Application, bei rascher oder ganz allmählicher Vergiftung in zahlreichen anderen Versuchen. Nur in einem einzigen Versuch trat eine Aenderung der Reactionsverhältnisse ein.

Versuch IV vom 11. Juni 1889.

Ein Kaninchen, dessen Darm auf Kochsalz, elektrische, mechanische Reizung, directe Morphinapplication in normaler Weise reagirt, erhält 0,02 g Morphinum hydrochl. in die Jugularvene. Der Darm erschlafft, macht keine spontanen Bewegungen mehr, die elektrische Erregbarkeit ist vermindert, indem bei Rollenabstand = 5 cm nur locale Einziehung erfolgt. Die aufsteigende Natriumreaction fehlt. Eine Darmschlinge wird nun abgebunden, das zuführende Mesenterium mit Nerven und Gefässen durchtrennt. Kochsalzreizung und elektrische Reizung ohne Erfolg.

Innerhalb 20 Minuten erhält das Thier noch 0,10 g Morphin. Die Reactionsverhältnisse des Darmes bleiben dieselben wie bei 0,02 Muscarin, örtlich ohne Wirkung. Nun werden beide NN. splanchnici durchtrennt: der Darm bleibt allen Reizen gegenüber unerregbar.

Da dieser Versuch ganz vereinzelt ist und trotz Einhaltung gleicher Bedingungen nichts Aehnliches wieder erzielt werden konnte, so ist er viel weniger ein Beleg für die periphere lähmende Wirkung des Morphins, denn als einer jener Fälle anzuführen, die dem Untersucher immer wieder zu Gemüthe führen, dass er die entscheidenden Versuchsbedingungen noch nicht völlig beherrscht.

Da dieses Ergebniss mit den Angaben Nothnagel's¹⁾ in Widerspruch steht, so habe ich zunächst daran gedacht, dass die abweichende Versuchsanordnung an der Differenz Schuld trüge. Ich habe daher eine Reihe (etwa 8) von Morphinversuchen im Kochsalzbad von 38° Temperatur angestellt, die Thiere durch subcutane Aetherinjectionen narkotisirt, das Morphin subcutan gereicht, kurz, die Nothnagel'schen Versuchsbedingungen peinlich eingehalten. Allein niemals gelang es, dauerndes Schwinden der aufsteigenden Kochsalzreaction zu erzielen; ebensowenig sah ich, obwohl alle Thiere durch steigende Gaben allmählich zu Tode morphinisirt wurden, das in einigen Fällen von Nothnagel beobachtete dritte Stadium der Morphinwirkung, das Wiederverschwinden der Chlornatriumreaction.

Dieses negative Ergebniss veranlasst mich, noch einige Versuche an Hunden anzustellen, um auch am Fleischfresser über die für die Morphinwirkung herangezogenen Momente Erfahrung zu sammeln. Da ausserdem von Pal und Berggrün²⁾ die Nothnagel'sche Theorie der Morphinwirkung auch für den Hund als gültig hingestellt wurde, so lag um so mehr Grund zu diesen Versuchen vor.

Bekanntlich³⁾ äussert sich die Wirkung des Morphins auf den Verdauungstract des Hundes zunächst dadurch, dass Erbrechen und Defäcation auftritt. Bei eröffnetem Unterleib sieht man nach intravenösen Injectionen kräftige, wiederholt einsetzende, theils peristaltische, theils antiperistaltische Bewegungen des Magens, insbesondere des Antrums. Im Anschluss an diese kommt es zu Contractionen des Duodenums. Der Dünndarm contrahirt sich nicht unter Eintritt von Peristaltik, sondern allmählich im Ganzen, seine Oberfläche wird blass, wie geringelt.

Ich habe das Verhalten des Darmes nach Morphindarreichung am intacten Thier, nach Splanchnicus- und nach Vagusdurchschneidung untersucht.

Die Versuche konnten wegen der Grösse der Thiere nicht im Wärmekasten angestellt werden. Die Därme wurden durch feuchte und warme Compressen, die sehr häufig gewechselt wurden, vor Abkühlung und Austrocknen geschützt. Die fast andauernd gleichen localen Reizwerthe lehren, dass sich hierdurch kein Versuchsfehler eingeschlichen hat.

Versuch V. 3300 g. Hund. Keine Narkose.

Präparation der NN. vagi, der rechte wird durchschnitten. Typische Magenbewegungen bei elektrischer Reizung des rechten N. vagus bei Rollenabstand = 10 cm, vom linken Vagus bei Rollenabstand = 9 cm.

1) Virchow's Archiv. Bd. LXXXIX.

2) S. A. der Arbeiten aus dem Institute für experim. Pathologie in Wien.

3) Die Arbeit von O. Nasse über dasselbe Thema aus dem Jahre 1866 war mir leider nicht zugänglich.

9 h. 50 m. **0,01 g** Morphin hydrochl. intravenös. Sofort kräftige antiperistaltische Antrumcontraction. Dünndarmcontraction. Athmung verlangsamt, 6 Respirationen in der Minute.

9 h. 58 m. **0,01 g** Morphin. Contractionen am Duodenum und Dünndarm.

10 h. Reflexe fast aufgehoben.

10 h. 2 m. bei Rollenabstand = 10 cm vom Vagus kräftige Contractionen.

10 h. 4 m. **0,01 g** Morphin. Extremitäten schlaff.

10 h. 9 m. Auf Reizung bei Rollenabstand = $11\frac{1}{2}$ der Darmwand direct erfolgt locale Contraction. Vom Vagus bei Rollenabstand = 10 kräftige Contractionen.

10 h. 13 m. **0,02 g** Morphin. Keine Reflexe mehr.

10 h. 30 m. Durschschneidung beider NN. splanchnici.

10 h. 34 m. 10 Respirationen in der Minute.

10 h. 37 m. Vom Vagus bei Rollenabstand = $9\frac{1}{2}$ cm kräftige Contraction, direct bei Rollenabstand = $11\frac{1}{2}$ cm locale Contraction.

10 h. 40 m. Vom Vagus bei Rollenabstand = 10 cm Contractionen, direct bei 11.

10 h. 48 m. **0,02 g** Morphin. Nach der Injection treten keine Darm- und Magenbewegungen mehr auf.

10 h. 53 m. Elektrische Reizung bei Rollenabstand = 10 cm vom Vagus wirksam.

11 h. **0,1(!)** Morphinium.

11 h. 7 m. Elektrische Reizung bei Rollenabstand = $9\frac{1}{2}$ cm local wirksam. Versuch abgebrochen.

Nach grossen Dosen Morphin wird somit die Erregbarkeit des Darmes durch Splanchnicusdurchschneidung nicht geändert. Die an die ersten Morphininjectionen sich anschliessenden Magen- und Darmbewegungen fallen später aus. Ich habe obigen Versuch noch zweimal wiederholt. Die Resultate waren mit dem des ersten übereinstimmend. Um klarzustellen, welchen Einfluss der Wegfall des Splanchnicustonus auf den Verlauf der Erscheinungen äussert, habe ich nachstehenden Versuch angestellt.

Versuch VI. 2700 g, Hund. Nur anfangs Chloroformnarkose. Vaguspräparation. Unterleibseröffnung.

10 h. Bei Reizung des Vagus bei Rollenabstand = 10 cm Magenbewegungen, am Darm ist keine Reaction merklich.

Durchschneidung beider NN. splanchnici:

bei Rollenabstand = 25 vom rechten Vagus am Antrum kräftige Einziehungen.

bei Rollenabstand = 20 vom rechten Vagus dazu noch duodenale Contractionen.

Vom linken Vagus bei Rollenabstand = 30 cm kräftige Reaction am Magen und Duodenum.

Zwischen den Reizungen treten auch spontane Magencontractionen, wie sie von Hofmeister und Schütz¹⁾ beschrieben worden, auf. Direct tritt am Darm bei Rollenabstand = 11 locale, am Duodenum bei Rollenabstand = 10 aufsteigende Contraction ein.

10 h. 38 m. **0,01 g** Morphin. Der vordem blasse Darm wird hyperämisch geringelt.

10 h. 41 m. Keine Reflexe von der Cornea aus. 6 Respirationen in der Minute.

10 h. 42 m. Vom rechten Vagus bei Rollenabstand = 28 cm Duodenalbewegungen.

10 h. 47 m. **0,01 g** Morphin. Peristaltik über den ganzen Darm.

10 h. 50 u. 56 m. je **0,01 g** Morphin. Peristaltik über den ganzen Darm.

11 h. 2 m. Vom Vagus aus erst bei Rollenabstand 11 cm Bewegungen am Antrum, keine Bewegung am Duodenum, direct am Dünndarm bei 11, am Duodenum bei 10 locale Contraction auslösbar.

11 h. 11 m. **00,1 g** Morphin.

11 h. 20 m. Vom Vagus erst bei Rollenabstand = 9 cm Magenbewegungen auslösbar.

11 h. 35 m. Vom Vagus erst bei Rollenabstand = 9 cm Magenbewegungen auslösbar.

Local am Dünndarm bei Rollenabstand = 10 cm Contraction, am Duodenum bei 10 cm aufsteigende Contraction.

Versuch abgebrochen. Die Section weist aus, dass die NN. splanchnici correct durchschnitten sind.

Nach Splanchnicusdurchschneidung steigert sich also der Vagus-einfluss (die Erregbarkeit geht von Rollenabstand = 10 auf 30 und 25 cm), sinkt aber nach Morphininjection sehr beträchtlich. Dass dieses Absinken der Erregbarkeit auf das Morphin und nicht etwa auf Reactionsveränderung des Darmes nach der Splanchnicusdurchschneidung beruht, in dem Sinne, dass allmählich durch Circulations- oder Ernährungsstörungen diese Veränderung eintritt, lehrte ein Versuch, wo sich nach doppelseitiger Splanchnicusdurchschneidung die vorher bei 10 Rollenabstand eingetretene Vagusreaction durch 2 Stunden bei 22 erhielt. Ein zweiter Versuch an einem 4800 g schweren Hunde in derselben Anordnung wie der VI. lieferte dasselbe Resultat.

Da man aber den vorstehenden Versuchstypen noch den Einwurf machen kann, dass durch die von der Vagusreizung bedingte Verlangsamung der Herzaction ein die Motilität des Darmes beeinflussendes Moment gegeben ist, so habe ich dieselbe Vagusreizung am Halse an einem Thier vorgenommen, dem ich beide Vagi an der Cardia durchschnitten. Die dann vorgenommene Vagusreizung am Halse hatte — obwohl sie natürlich aufs Herz wirkte — gar keinen Einfluss auf Magen und Darm: selbst durch Reizung bei übereinandergeschobenen

1) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. XX.

Rollen des Inductionsapparates traten keine Bewegungen am Darm auf. Als ich dem Thier sodann Morphin gab, kam es zu stürmischen Antrum- und Duodenumbewegungen, der Dünndarm contrahirte sich unter Ringelung zur Mittelstellung.

Es lehren die vorstehenden Versuche somit, dass die motorische Wirkung des Vagus durch Morphin eine Herabsetzung erfährt, und dass diese, da sie auch nach Durchtrennung der Splanchnici auftritt, nur auf Absinken der Erregbarkeit in der Darmwand selbst gelegener Apparate beruhen kann.

An der vorstehenden Versuchsanordnung war mir noch unbefriedigend, dass die directen Folgeerscheinungen der Morphininjection kaum einen Vergleichspunkt für die styptische Wirkung desselben gaben; ich habe daher noch folgenden Versuch angestellt.

Einem 5 Kilo schweren Hunde werden beide Nervi splanchnici durchschnitten. Am 3. Tage nach der Operation erhält der Hund schon feste Nahrung, am 10. Tage nach der Operation erhält er innerhalb 6 Stunden 0,06 g Morphin in 3 subcutanen Injectionen zu 0,02 g. Das Thier, das bisher im Durchschnitt jeden zweiten Tag Stuhl gelassen, bekommt natürlich nach jeder Injection die oben erwähnten Primärerrscheinungen. Spontane Stuhlentleerung erfolgt aber, bei gleichbleibender Nahrungszufuhr, erst in der Nacht des 4. Tages.

Dasselbe Thier wird nach einer Woche zu demselben Versuche benutzt. Sein Stuhlgang hat sich unterdessen so geregelt, dass täglich, kurze Zeit nach der Fütterung, eine Entleerung erfolgt. Nun erhält es 0,06 g Morphin subcutan innerhalb 6 Stunden. Erst am 5. Tage nach der Morphininjection kommt es zu spontanem Stuhl. Bei der nun vorgenommenen Section erweisen sich beide Splanchnici als durchschnitten. Auch dieser Versuch spricht gegen die Theorie von der Wirkung des Morphins durch centrale Hemmungserregung.

In der Deutung der Darmwirkung des Morphins stehen sich zur Zeit zwei Anschauungen gegenüber.

Salvioli¹⁾ beobachtete bei Durchblutung des überlebenden Darmes unter dem Einfluss von Morphin erst Eintreten eines mittleren Contractionszustandes, dann eine Abnahme der Intensität der spontanen Bewegungen. Jacobj²⁾ schliesst aus seinen Versuchen, dass das Alkaloid eine directe locale Wirkung auf in der Darmwand gelegene Apparate entfaltet, eine Anschauung, die bereits von Schmiedeberg³⁾ ausgesprochen worden war.

Dieser Auffassung steht jene Nothnagel's gegenüber, wonach das Morphin die Hemmungsnerven (Splanchnici) des Darmes erregt,

1) Archiv für Physiologie 1880. Supplementband.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX. S. 211.

3) Grundriss der Arzneimittellehre. II. Aufl. S. 54.

und zwar kann der ganzen Versuchsanordnung nach nur eine Erregung der Splanchnicusursprünge gemeint sein. Dieser Ansicht haben sich viele andere Untersucher angeschlossen, z. B. Bokay, Pal und Berggrün, während Spitzer¹⁾ eine vermittelnde Stellung einnimmt, indem er sagt, „dass das Opium, bezw. Morphinum zum grössten Theil durch Erregung centraler Hemmungen, zum kleineren Theil durch Herabsetzung der eigenen Empfindlichkeit des Darmes die Schwächung der Peristaltik erregt“.

Meine Versuche haben nur Stützen für die erst angeführte Anschauung beigebracht. Sie zeigen, dass beim Kaninchen die directe örtliche Einwirkung des Morphins zunächst eine local vorübergehende Erregung, dann dauernde Erschlaffung, beim Hund die Einführung in den Kreislauf zunächst Contraction, sodann zwar keine ausgesprochene Erschlaffung, wohl aber Abnahme der Erregbarkeit der nervösen Elemente gegenüber der Vagusreizung hervorruft. Ich habe mich vergeblich bemüht, die entgegenstehenden Angaben Nothnagel's aufzuklären, doch sei darauf hingewiesen, dass der genannte Autor seine Theorie durchaus nicht so scharf formulirt, wie sie gewöhnlich citirt wird; vielmehr hielt auch er es für sehr wahrscheinlich, dass das Morphin neben der angenommenen Hemmungswirkung eine Einwirkung auf in der Darmwand gelegene Apparate entfaltet.

Prag, im April 1894.

1) Virchow's Archiv. Bd. CXXIII. S. 593.