

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität  
in Freiburg i. B.

## Physiologische und pharmakologische Versuche über die Peristaltik des Dünndarms.<sup>1)</sup>

Von Paul Trendelenburg.

Ogleich die tierexperimentellen Arbeiten, die sich mit der Erforschung der Physiologie und Pharmakologie der Darmperistaltik beschäftigt haben, in den letzten zwei Jahrzehnten erfreulich steigende Ausbeute brachten, bestehen heute in unseren Kenntnissen über das genannte Gebiet noch weit größere Lücken, als es bei den klassischen Versuchsubjekten der Physiologie, z. B. der quergestreiften Muskulatur, dem Kreislaufsystem oder dem Atemmechanismus, der Fall ist. So ist die grundlegende Frage: wodurch löst eine Füllung des Darmrohres eine vom Pylorus afterwärts fortlaufende peristaltische Welle aus? noch unbeantwortet, und noch immer ist unsere Darstellung des Einflusses von Heilmitteln auf den Darm voller Widersprüche; der Praktiker erhält mit seinen Beobachtungen schlecht zu vereinbarende Erklärungen der Heilmittelwirkungen und keine eindeutigen Richtlinien für sein therapeutisches Handeln.

Der Erfüllung meines Wunsches, jene Lücken zu verengern, glaubte ich durch strenge Konzentrierung der Versuche auf die motorische Funktion des Organes unter Außerachtlassung der bisher vorwiegend untersuchten, den Inhalt nicht fördernden Bewegungserscheinungen, also durch eine Untersuchung der bei Darmfüllung ausgelösten peristaltischen Welle im Gegensatz zu den auch am ungefüllten Darm zu beobachtenden, mehr oder weniger rhythmischen Schwankungen seiner beiden Muskelagen (Pendelwellen) und weiter durch eine geeignete Ausarbeitung der zur Auslösung der peristaltischen Welle dienenden Methode am ehesten näher zu kommen.<sup>2)</sup>

Bekanntlich hat der überlebende Dünndarm der Säugetiere die Fähigkeit, auch außerhalb des Körpers in ihm zusagender Salzlösung stundenlang lebendig zu bleiben: in monotoner Gleichmäßigkeit sind jene stehenden Wellen vergleichbaren Kontraktionen und Erschlaffungen der Längs- und Ringmuskulatur zu beobachten, Bewegungen, die wohl geeignet erscheinen, den Inhalt zu mischen und kneten, die aber den Inhalt zu befördern nicht instande sind. Ueber diese niederste Bewegungsform der Darmmuskeln ist bei manchen Säugetieren, aber nicht bei allen, ein zweites Wellensystem, dessen Phasen von längerer Dauer sind (= Tonusschwankungen) und auf dessen mutmaßliche Bedeutung noch zurückzukommen sein wird, übergeordnet. Von der peristaltischen Funktion ist dagegen am ungefüllten Darm nichts zu erkennen, sie tritt erst auf, wenn der Darm gefüllt wird, seine Wandung gespannt wird. Da auch von der peristaltischen Tätigkeit schon aus früheren Versuchen bekannt ist, daß sie dem ausgeschnittenen Darmstück noch eigen ist, und da die Loslösung des Organes von den übergeordneten Zentren des Zentralnervensystems oder in die Nervenbahnen eingeschalteter Ganglien für die Lösung der gestellten Aufgabe nur von Vorteil sein konnte, nahm ich die Versuche an isolierten Darmstücken vor. Das Versuchstier war das Meerschweinchen; denn an dessen Dünndarm fehlen die langgezogenen Tonusschwankungen, die Verhältnisse sind also weniger kompliziert als an den bisher meist verwendeten Tieren, den Hunden und Katzen.

Wird ein ausgeschnittenes Dünndarmstück des Meerschweinchendarmes langsam zunehmend mit Flüssigkeit gefüllt, so pendelt der Darm zunächst ruhig weiter wie zuvor, bis plötzlich, kritisch ausgelöst, am ursprünglich magenwärts gelegenen Ende des Stückes eine maximale Kontraktion der Ringmuskulatur einsetzt und der Kontraktionsring nach abwärts abläuft, hierbei das Darmstück völlig entleerend.

Auf die Verhältnisse im Körper übertragen, sagt dies, daß die Fortbewegung des Darminhaltes nicht proportional dem Füllungszustand geschieht (wie es bei den meisten bisher studierten peristaltischen Vorgängen an niederen Organismen oder auch dem Ureter der Fall ist), sondern daß erst im Augenblick einer bestimmten Wandspannung das die Ueberdehnung verhindernde Ventil, der peristaltische Entleerungsreflex, in

Gang gesetzt und nun der gesamte Inhalt abgeschoben wird. Da die Geschwindigkeit, mit der ein Flüssigkeitsquantum durch das Dünndarmrohr befördert wird, hiernach natürlich von der Lage jenes Punktes, bei dessen Ueberschreitung die peristaltische Welle ausgelöst wird, bestimmt ist — wird der Punkt schon bei geringer Füllung des Darmes erreicht, so muß der Transport viel rascher vor sich gehen, als wenn die Peristaltik erst bei prall gefülltem Rohre auftritt —, so ist zum Verständnis der die Peristaltik beherrschenden Faktoren zunächst zu untersuchen: wie verhält sich die Lage des die Peristaltik auslösenden Punktes (er sei der kritische Punkt genannt) unter verschiedenen experimentellen Bedingungen?

1. Bei der Füllung des Darmes wird die Ringmuskulatur verlängert; diese Verlängerung ist nun nicht einfach proportional der einwirkenden Kraft, wie es bei einem ideal elastischen Körper der Fall ist, sondern in ihrer Größe von den speziellen elastischen Eigenschaften des Darmmuskels abhängig. Diese schließen sich an die des Magenmuskels an. Wird der Magen rasch gefüllt, so steigt dessen Innendruck zunächst an, der Muskel setzt also der Füllung einen Widerstand entgegen. Bekanntlich sinkt der Druck in der Folgezeit auch bei geschlossenem Pylorus rasch ab, was nur dadurch möglich ist, daß der Muskel sich nachträglich noch ausdehnt. Gleiche Eigenschaften fand ich am Dünndarmmuskel. Auch hier setzt der Ringmuskel der Belastung einen erheblichen Widerstand entgegen, und wieder ist das Phänomen der Nachdehnung sehr ausgeprägt, d. h. bei Einwirkung konstanter Last wird der endgültige Längenzustand erst sehr allmählich erreicht. Als logische Folge der Eigenschaft der Nachdehnung ergibt sich ohne weiteres, daß die Ringmuskelverlängerung, also auch das Darmvolumen, bei raschem Belastungsanstieg auf eine gegebene Druckhöhe viel weniger zunehmen kann als bei ganz langsamem Anstieg auf die gleiche Höhe, wie es das Experiment tatsächlich regelmäßig bestätigt.

Beobachtet man nun bei wechselnder Füllungsgeschwindigkeit des Darmrohres den Füllungszustand in dem Augenblick des Auftretens der ersten peristaltischen Welle, so sieht man, daß die Welle bei rascher Füllung schon bald nach dem Anfang der Füllung einsetzt, während bei langsamer Füllung der Darm sich prall anfüllt, ehe die erste Welle erscheint, ja bei extrem langsamer Füllung bleibt nicht selten die Peristaltik ganz aus. Hieraus ist zu schließen, daß die Füllungsgeschwindigkeit, nicht das Füllungsquantum für den peristaltischen Effekt maßgebend ist. Diese Erscheinungen lassen sich nur durch die Annahme erklären, daß der peristaltische Mechanismus mit den elastischen Eigenschaften des Muskels verknüpft ist: je vollkommener die Belastung den Widerstand überwindet, den der Ringmuskel entgegengesetzt, um so später tritt die Peristaltik in Funktion.

Die Bedeutung des Einflusses der Dehnungsgeschwindigkeit auf die Auslösung des peristaltischen Reflexes scheint mir über das theoretische Gebiet hinauszugehen. Denn auch für die Darmbewegung heißt es: Qui va piano, va sano; der bedächtigt „fletchernd“ Essende nutzt das gleiche Nahrungsquantum besser aus als der nervös überstürzt Schlingende. Denn des ersteren Speisebrei füllt den Darmtraktus langsam, der Dünndarm kann ein großes Volumen des Speisebreies in sich aufnehmen, bis dieses abwärts geschoben wird, während bei hastiger Füllung die Nahrung, kaum mit der resorbierenden Schleimhaut in Berührung gebracht, in den resorptionsuntüchtigeren Dickdarm abtransportiert wird und schlecht ausgenutzt wird. Soll umgekehrt die Nahrung abnorm rasch durch den Darmkanal getrieben werden, will man beim Ueberernährten die Nahrungsresorption hemmen, dann ist es ja seit langem Brauch, die Dehnungsgeschwindigkeit des Darmrohres zu vermehren: das eingegebene salinische Abführmittel hält durch osmotische Kraft Flüssigkeit, die ohne seine Anwesenheit im Magen oder obersten Dünndarmabschnitt resorbiert worden wäre, im Darm zurück; hierdurch wird der Dünndarm in den weiter abwärts liegenden Teilen rascher gefüllt, und der noch nicht resorbierte Anteil des Nahrungsbreies mitsamt dem Salz und zurückgehaltenen Wasser wird schon bei geringer Darmfüllung, also rasch in den Dickdarm abgeschoben.

Ist die Menge des salinischen Salzes klein gewesen, so wird dieses samt dem festgehaltenen Wasser schließlich doch resorbiert; sobald dies geschehen ist, hat jede peristaltische Reizwirkung aufgehört. Diese wird also durch geeignete Dosierung mit Leichtigkeit auf den Dünndarm zu beschränken sein (denn die immer wieder auftauchenden Behauptungen, daß die salinischen Abführmittel auch nach der Resorption, von der Blutbahn aus, abführend wirken sollen, sind als endgültig widerlegt fallen zu lassen). Durch Steigerung der Dosen hat es der Arzt in der

<sup>1)</sup> Vortrag in der Freiburger medizinischen Gesellschaft vom 22. V. 1917. — <sup>2)</sup> Mit Rücksicht auf die Forderung nach möglicher Platzbeschränkung habe ich keine Literaturnachweise in diese Darstellung aufgenommen. Sie sind, wie die näheren Angaben über Methode und Ergebnisse, in der ausführlichen Veröffentlichung im Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 81. 1917 S. 55 zu finden.

Hand, auch im Dickdarm die Dehnungsgeschwindigkeit zu steigern und auch diesen zu vermehrter peristaltischer Aktion zu bringen, und schließlich besitzen wir in einigen Drastika, die besonders die Dickdarmschleimhaut zu akuter entzündlicher Flüssigkeitsabsonderung reizen, Mittel, um durch Verminderung des Faktors: Dehnungszeit den Inhaltstransport zu beschleunigen. Ebenso wirkt wohl auch der bakteriell-entzündliche Vorgang rein mechanisch durch raschen Flüssigkeitserguß in das Darminnere abführend, und wir können die Annahme einer direkten Reizwirkung der Toxine auf die Peristaltik entbehren. (Aber es ist möglich, daß daneben die durch die Bakterientoxine gesetzten Epithelverluste eine Rolle spielen. Gifte gelangen nicht, wie noch fast allgemein angenommen wird, unmittelbar durch Diffusion vom Darmlumen durch das Epithel zu den die Peristaltik regulierenden Zellen, denn man kann in das Innere eines ausgeschnittenen, zirkulationslosen Darmes das Hundertfache einer von der Darmserosa innerhalb Sekunden die Peristaltik erregenden oder lähmenden Gifkonzentration geben, ohne daß eine Wirkung zu erzielen ist. Die in den Darm eingeführten Gifte wirken auf dessen Peristaltik erst nach ihrer Resorption — dies gilt natürlich nur so lange, als das Epithel intakt ist; fehlt es, so können die Gifte nun unmittelbar auf die Peristaltik einwirken. Möglicherweise sind die schweren Diarrhöen bei Dysenterie, Typhus oder Tuberkulose des Darmes die Folge von Epithelverlusten.)

2. Die Dehnbarkeit des Dünndarmringmuskels bei Belastung oder Füllung des Darmstückes schwankt innerhalb weiter Grenzen, denn sie hängt von der Ruhelänge des Muskels ab. Bekanntlich hat der glatte Darmmuskel im Gegensatz zum Skelettmuskel stark wechselnde Ruhelängen; unter dem Einfluß von außen zufließender Nervendauerreizungen (Sympathikus und Vagus) oder ihrer Natur nach nicht näher bekannter, endogen in der Darmwandung entstandener Impulse liegt das Darmrohr schlaff, atonisch oder verkürzt, tonisch. Je höher aber der Tonus ist, um so geringer ist die Deformität, die der Muskel auf Belastung zeigt. Ist das oben abgeleitete Gesetz, nach dem die Peristaltik bei um so geringerer Darmfüllung eintritt, je unvollkommener der Ringmuskel der Belastung ausweichen kann, richtig, so muß der Tonus des Ringmuskels ein zweiter die Peristaltikauslösung beherrschender Faktor sein. Wie man nun auch den Tonus des Ringmuskels und damit seine Dehnbarkeit verändert, sei es durch physikalische oder durch chemische Eingriffe, immer ist tatsächlich zu beobachten, daß bei hohem Tonus und schlechter Dehnbarkeit die Peristaltik schon bei geringer Füllung erfolgt, während Atonie und gute Dehnbarkeit den Eintritt der entleerenden Wellen verzögert und schließlich ganz aufhebt.

Diese Verkuppelung des peristaltischen Schwellenwertes mit dem Tonus ist einmal von theoretischem Interesse. Denn sie erklärt mit einem Schlage, warum die peristaltische Welle stets am magenwärts gerichteten Ende eines Dünndarmstückes beginnt. Schon seit Jahrzehnten ist bekannt, daß oberhalb jeder gedehnten Stelle eines Dünndarmstückes der Ringmuskel tonisch erregt wird: am stomachalen Ende eines gefüllten Darmschlauches muß also der Tonus am höchsten sein, was tatsächlich stets daran sichtbar wird, daß ein gefülltes Dünndarmstück nie rein zylindrische Form annimmt, sondern einen Konus bildet, dessen kleinerer Durchmesser am magenwärts gerichteten Ende liegt. Hier wird also bei der Füllung der kritische Punkt am frühesten überschritten und die Welle ausgelöst. Die Verkuppelung mit dem Tonus läßt weiter das Zustandekommen im antiperistaltischen Sinne laufender Wellen an solchen Teilen des Magen-Darmkanals, die starke spontane Tonuschwankungen zeigen, verstehen; an der Stelle des stärksten Tonus muß die Welle entstehen, von dort wird sie durch rein mechanische Ursachen fortgeleitet, da die erste Kontraktion eine vermehrte Dehnung der Nachbarmuskeln auslöst, sodaß hier der peristaltische Schwellenwert überschritten wird, und so fort, bis die Welle die dehnende Ursache entfernt oder überschritten hat. Die Richtung der Welle wird vom Tonusgefälle vorgeschrieben.

Zweitens ist nun die Wirkung einer großen Gruppe von Heilmitteln und Giften auf den Darm befriedigend erklärt. Alle jene Substanzen, die im Sinne einer Vagusreizung wirken, z. B. Pilokarpin, Physostigmin, Nikotin, erregen auf dem Umweg über den Muskeltonus die Peristaltik, die Sympathikusreizung erzeugenden Körper, z. B. Adrenalin, wirken auf gleiche Weise peristaltikhemmend. Und da der Darmtonus vom Zentralnervensystem durch Vagus und Sympathikus nach beiden Richtungen hin verändert werden kann, dürfen wir die psycho-

gene Hyperperistaltik des Erschreckten, Geängstigten wohl ebenso wie psychogene Hemmungen der Peristaltik in dieses Kapitel reihen.

3. Im Organismus wirken in steter Reihenfolge Belastung und Entlastung auf die Darmmuskulatur; es fragt sich, wie die näheren Vorgänge bei der Entlastung und darauffolgenden Wiederbelastung beschaffen sind. Der rückgängige Teil der auf eine vorangegangene Belastung auftretenden Längendeformität des Dünndarmringmuskels ist dadurch charakterisiert, daß der Rückgang der Deformität außerordentlich verzögert ist. Man muß nach der Entlastung viele Minuten warten, bis die Ausgangslänge des Muskels wieder erreicht ist. Hieraus folgt, daß ein längere Zeit gefüllt gewesenes Darmstück kurze Zeit nach der Entleerung bei erneuter Füllung sehr viel besser dehnbar sein muß als ursprünglich, denn die Dehnbarkeit hängt ja von dem Längenzustand des Muskels ab, und da diese ihrerseits die peristaltische Erregbarkeit reguliert, so ist zu erwarten, daß ein soeben entleerter Darm bei erneuter Füllung nur schwer oder garnicht mit Peristaltik reagieren kann, während nach eingeschobener längerer Wartezeit die ursprüngliche peristaltische Erregbarkeit wiederkehren muß. Im Experiment läßt sich die Richtigkeit dieser aus den elastischen Eigenschaften des Muskels abgeleiteten Forderung regelmäßig bestätigen: der entleerte Darm ist zunächst gut dehnbar, aber schwer erregbar, um nach genügender Ruhepause unter Verlust an Dehnbarkeit wieder prompte Peristaltik zu zeigen.

Diese Verhältnisse mögen bei der Hartnäckigkeit, mit der die chronische Obstipation sich zu halten pflegt, eine Rolle spielen. Selbst wenn nach lang anhaltender starker Füllung der Darm schließlich einmal entleert wird, kann er, wenn die Wiederanfüllung nicht erst nach angemessener Zeit erfolgt, auf diese nicht mit Peristaltik reagieren. Der weggedehnte Tonus und mit ihm die peristaltische Erregbarkeit kann nur bei lang andauerndem Leerzustand wiedergewonnen werden.

Und wenn der Chirurg bei einem Okklusionsileus die Darmfistel anlegt, wirkt er nicht nur durch die Entfernung resorbierbaren toxischen Darminhaltes, sondern auch durch die dem entleerten Darm gebotene Möglichkeit, den durch die Ueberfüllung fortgedehnten Tonus wiederzugewinnen und auf neue Füllung mit peristaltischem Schub antworten zu können, heilend.

4. Schon oben wurde kurz erwähnt, daß die Abhängigkeit der peristaltischen Tätigkeit vom Muskeltonus für die Wirksamkeit der Heilmittel von ausschlaggebender Bedeutung ist. Da die dort genannten Substanzen den Tonus infolge ihres Angriffes an der Peripherie des Vagus- und Sympathikussystems stören, fördern oder erschweren sie die Peristaltik. Von besonderem Interesse war nun die Ausdehnung der Versuche auf jene Darmheilmittel, über deren Wirkungsart eine befriedigende Erklärung zurzeit noch nicht gegeben werden kann, also besonders auf die Alkaloide der Opiumgruppe und auf Atropin. Denn die klinische Beobachtung am Diarrhoiker, dessen subjektive und objektive Störungen durch jene Alkaloide wie mit einem Schlage behoben werden können, stimmt mit den von der experimentellen Pharmakologie gelieferten Erklärungsversuchen schlecht, ja eigentlich garnicht überein. Nach den bisher gültigen Anschauungen soll das Morphin und Opium eine höchstens ganz unwesentlich hemmende Wirkung auf die Darmbewegungen haben. Man nannte die Ansicht, daß Morphin durch Peristaltiklähmung wirke, ein verhängnisvolles Dogma; die Wirkung sei vielmehr ganz überwiegend auf den Magen, dessen Sphinkteren zu tonischem Verschuß gebracht werden (Magnus), und auf den reflektorischen Defäkationsakt (Pal) lokalisiert. Aus den Atropinversuchen am Tier läßt sich andererseits jede beliebige Erklärung ableiten. Denn bei der Einwirkung dieses Alkaloides erhielt man teils reine und sehr kräftige Erregung, teils Hemmung der Peristaltik, oft war auch die Wirkung selbst großer Dosen so unbedeutend, daß man das Alkaloid als wirkungslos bezeichnen könnte — sicher steht, daß man durch die Tierversuche nicht zu einer therapeutischen Anwendung dieser Substanzen geleitet worden wäre, wie es doch bei dem einheitlich und sicher peristaltiklähmenden Papaverin der Fall war.

Durchsichtet man die zahlreichen tierversuchsmäßigen Arbeiten, die zur Aufklärung der Morphin- und Atropinwirkung vorgenommen wurden, so taucht dem kritischen Leser bald der

Verdacht auf, daß wir in unseren Deutungsversuchen der therapeutischen Wirkung durch den Glauben an die Berechtigung zum Analogieschluß von Tier auf Mensch irregeführt wurden. Da bis auf seltene Ausnahmen das strukturell und histologisch gleich gebaute Organ in der ganzen Wirbeltierreihe, oft noch bei den Wirbellosen, sich gegen pharmakologische Eingriffe gleich verhält, so gewöhnte man sich an die Vorstellung, ganz allgemein zum Analogieschluß von Tierexperimenten auf Menschentherapie berechtigt zu sein. Dabei übersah man aber fast ganz, daß die Darmmuskulatur eine prinzipielle Sonderstellung einnimmt, denn bei der Einwirkung von Heilmitteln, den genannten und anderen therapeutisch weniger wichtigen, auf Dünndarmpräparate verschiedener Säugetiere erhält man vollkommen verschiedene Störungen der Peristaltik: Morphin fördert z. B. die Peristaltik des Hunde- und Kaninchendünndarmes, die Peristaltik des Katzendünndarmes wird nach anfänglicher geringer Erregung abgeschwächt — am Meerschweinchen führt Morphin (und Opium entsprechend seinem Morphingehalt) dagegen zu einer glatten Herabsetzung des Dünndarmtonus und zu einer Aufhebung der Peristaltik. Von der Intensität dieser lähmenden Morphinwirkung gibt am besten die Angabe der wirksamen Grenzkonzentration eine Vorstellung: diese liegt bei 1:50 bis 1:100 Millionen!

Jetzt läßt sich wohl nicht mehr bestreiten, daß wir zu der Annahme einer lähmenden Wirkung des Morphins auf die menschliche Peristaltik berechtigt sind, um so mehr, als bei Beobachtung von Menschen am Röntgenscreen von verschiedenen Seiten eine Verlängerung der Dünndarmzeiten angegeben wurde. Ebenso eindeutig wie Morphin und Opium wirkt Atropin auf den Meerschweinchendünndarm, während die bisher verwendeten Säugetiere ein kaum entwirrbares Gemisch von Hemmungen und Erregungen zeigten; wieder wird der Tonus vermindert und die Peristaltik unterdrückt. Auch mit diesem Verhalten scheint mir der Meerschweinchendarm menschenähnlicher zu sein als der anderer Säugetiere. Die klinische Beobachtung (Katsch) ergab nämlich für das Alkaloid eine Verlängerung der Dünndarmzeit mit Verbreiterung des Dünndarmschattens, also Tonusverlust. Die Tatsache, daß man bei Ileus infolge Darmabknickung oder -klemmung häufig durch Atropin oder Belladonnaextrakt ein Ingangkommen des gestauten Darminhaltes, anscheinend eine peristaltische Wirkung, erzielte, braucht uns an der rein lähmenden Atropinwirkung nicht irre zu machen, und sie verlangt nicht die Annahme einer zweiten, erregenden Wirkung. Denn häufig werden die topographischen Verhältnisse an der Stelle der Abknickung der Art sein können, daß bei völliger Erschlaffung des Darmrohres der totale Verschuß zur partiellen Verengerung wird, sodaß nun der Darminhalt passiv von der Stelle höheren Druckes in die tiefer liegenden leeren Abschnitte abströmen kann, ganz abgesehen von den Fällen, bei denen die Ursache der Stauung ein spastischer Muskelkrampf war.

**Zusammenfassung.** Die Auslösung des peristaltischen Reflexes des Dünndarmes steht in nahen Beziehungen zu den bei Belastung und Entlastung des Ringmuskels auftretenden Deformationen der Ringmuskellänge. Je unvollkommener der Widerstand, den der Ringmuskel seiner Verlängerung durch die Belastung entgegensetzt, überwunden wird (je rascher der Belastungs-Füllungszuwachs, je höher der Tonus des Ringmuskels), bei um so kleinerem Füllungsvolumen tritt die peristaltische Welle auf. Füllungsgeschwindigkeit und Ringmuskeltonus sind die für das physiologische und pathologische Verhalten der Darmperistaltik und für die Wirkung der Gifte auf diese ausschlaggebenden Faktoren.